

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la
Ciencia**



**CÁNCER DE HIGADO EN HOSPITALES
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID:
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Gema Cancela Rivas

Bajo la dirección de los doctores

Vicente Domínguez Rojas
Andrés González Navarro
Adelaida Domínguez Gordillo

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-5119-9

© Gema Cancela Rivas, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA
CIENCIA



TESIS DOCTORAL

CÁNCER DE HÍGADO EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

GEMA CANCELA RIVAS

MADRID 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA
CIENCIA



CÁNCER DE HÍGADO EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

AUTORA: GEMA CANCELA RIVAS

DIRECTORES:

DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

DR. D. ANDRÉS GONZÁLEZ NAVARRO

DRA. ADELAIDA DOMÍNGUEZ GORDILLO

"Permítasenos estar bien lejos de la incapacidad, del excesivo celo por lo nuevo y del desprecio por lo que es antiguo, de anteponer el conocimiento a la experiencia, la ciencia antes del arte y el ingenio antes del sentido común; de tratar a los pacientes como simples casos y de transformar la cura de la enfermedad en algo más penoso que la persistencia de la misma".

"De todo ello, líbranos, Señor".

(J. Hutchinson)

Dedicatoria

A Juan Carlos, por su paciencia
y a mis hijos por su comprensión.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas, por haberme dedicado gran parte de su tiempo, habiéndome orientado en los intrincados caminos del Método Epidemiológico.

Al Dr. D. Andrés González Navarro, por haber facilitado la base de datos correspondiente al cáncer hepático, sin la cual este trabajo nunca hubiera visto la luz.

A la Dra. D^a Adelaida Domínguez Gordillo, ya que gracias a las directrices marcadas en su tesis, he podido culminar este trabajo.

A Juan Carlos, que ha sabido apoyarme siempre en los momentos en los que he estado a punto de tirar la toalla, con su paciencia y respeto, asumiendo las labores que yo descuidaba.

A mis hijos, que algún día entenderán el porqué más de un día de fiesta, su madre ha trabajado en el presente trabajo, en lugar de dedicárselo a ellos, como era mi deseo.

A mi padres, porque han sabido inculcarme el espíritu de trabajo y de sacrificio, que tan necesarios han sido a la hora de realizar esta tesis.

A mi jefe, Julio, que además de jefe, tal vez el mejor que tenga nunca, es un verdadero amigo y ha estado ayudándome en los escasos periodos de su valioso tiempo, siempre que sus múltiples reuniones se lo permitían, para la elaboración del presente trabajo.

Al Servicio de Admisión, con especial mención a Merche, Pilar, Rafa, Alicia, Antonio..., que han aguantado con paciencia cuando cada miércoles, una parte de mi tiempo, lo empleaba en avanzar poco a poco en la ejecución de esta tesis.

A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”, que han estado en todo momento apoyando y resolviendo mis dudas.

A Maite, por su apoyo permanente en la tramitación administrativa de este trabajo, tarea siempre complicada, que ella consigue hacer fácil.

SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don/ Doña Maria Gema Cancela Rivas con domicilio en Colmenar Viejo, C/Puente Nuevo, 10. 28770 Madrid. DNI 51406625-S Licenciado en Medicina y Cirugía

SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización tumoral C 22.0 y del periodo 1990-2007 y con las características especiales siguientes:

Base de datos completa.

FINALIDAD

Tesis doctoral

COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13-12-1999, de protección de datos de carácter personal y en particular en lo referido a las medidas de seguridad de los ficheros automatizados, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitara a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos, que son datos disociados, no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Provisional.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid, 17 de diciembre de 2008,

EL SOLICITANTE.



Fdo.: GEHA CANCELA RIVAS

AUTORIZA

El responsable del fichero



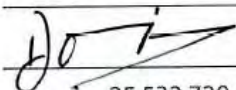
Fdo.: Andrés González Navarro
Oficina Regional Coordinación Oncológica

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

Don VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS, Catedrático, Don ANDRÉS GONZÁLEZ NAVARRO y Doña ADELAIDA ÁFRICA DOMÍNGUEZ GORDILLO Profesores Asociados, todos del Departamento de MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA de la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, hacen constar que el trabajo de investigación realizado por Doña GEMA CANCELA RIVAS que lleva por título "CÁNCER DE HÍGADO EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA" ha sido realizado bajo nuestra dirección siguiendo una rigurosa metodología, presentando unos resultados interesantes y unas conclusiones derivadas de los anteriores que hacen que dicho trabajo de investigación pueda ser defendido para optar al Grado de Doctor.

Fecha 11 de noviembre de 2010

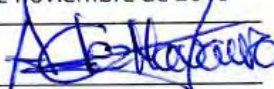
Firma



D.N.I. 25.532.729

Fecha 11 de noviembre de 2010

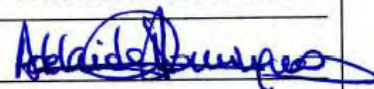
Firma



D.N.I. 128.454

Fecha 11 de noviembre de 2010

Firma



D.N.I. 33.512.047

(6) EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA

artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre	ROMANA ALBALADEJO VICENTE	D.N.I.	5.383.365
Centro	FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID		
Nombre	LUIS MONTIEL LLORENTE	D.N.I.	50.406.618
Centro	FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID		
Nombre		D.N.I.	
Centro			

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO

(Se deberá reflejar la aprobación de la administración a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Reunida la Comisión de Doctorado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia y una vez analizados la metodología y contenidos del trabajo de investigación realizado por Doña GEMA CANCELA RIVAS que lleva por título "CÁNCER DE HÍGADO EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA, acuerdan informarlo favorablemente para que pueda ser defendido como Tesis Doctoral.



Fecha 25 de noviembre de 2010

Firma

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	2
SITUACIÓN ACTUAL	4
<i>ESTIMACIONES EN INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA PARA LOS TUMORES HEPÁTICOS</i>	<i>9</i>
FACTORES DE RIESGO	10
<i>MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA HEPATOCARCINOGENÉISIS</i>	<i>10</i>
<i>FIBROSIS, CIRROSIS Y HEPATOCARCINOMA</i>	<i>11</i>
<i>VIRUS DE LA HEPATITIS B: GENOTIPO, MUTACIONES Y CARGA VIRAL</i>	<i>12</i>
<i>VHB EN MODELOS ANIMALES</i>	<i>13</i>
<i>VIRUS DE LA HEPATITIS C</i>	<i>14</i>
<i>COINFECCIÓN DE HEPATITIS B Y HEPATITIS C</i>	<i>14</i>
<i>HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA</i>	<i>15</i>
<i>DÉFICIT DE α-1 ANTITRIPSINA</i>	<i>15</i>
<i>AFLATOXINA</i>	<i>16</i>
<i>HELMINTOS</i>	<i>16</i>
<i>HEPATOLITIASIS</i>	<i>17</i>
<i>OTROS FACTORES DE RIESGO</i>	<i>17</i>
ANATOMÍA DEL HÍGADO	19
HISTOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS TUMORES HEPÁTICOS	20
ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DE LOS TUMORES HEPÁTICOS	29
ASPECTOS TERAPEÚTICOS DE LOS TUMORES DEL HÍGADO	32
OBJETIVOS	43
SUJETOS Y MÉTODOS	45
SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER	46
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE HÍGADO	47
VARIABLES UTILIZADAS	47
<i>VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC</i>	<i>47</i>
<i>VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES</i>	<i>55</i>
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	58
<i>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</i>	<i>58</i>
<i>ESTADÍSTICA ANALÍTICA</i>	<i>58</i>
<i>ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA</i>	<i>58</i>
<i>ANÁLISIS DE COX</i>	<i>59</i>
<i>REGRESIÓN LOGÍSTICA</i>	<i>60</i>
RESULTADOS	63
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE HÍGADO EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO	64
<i>EDAD</i>	<i>65</i>
<i>SEXO</i>	<i>67</i>
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	68
<i>HISTOLOGÍA</i>	<i>68</i>
<i>EXTENSIÓN TUMORAL</i>	<i>69</i>
<i>DEMORA EN EL TRATAMIENTO</i>	<i>70</i>
<i>TRATAMIENTO</i>	<i>72</i>
<i>SECUENCIA DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS</i>	<i>72</i>
<i>TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES</i>	<i>74</i>
POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES DEL ESTUDIO	75
<i>EDAD</i>	<i>75</i>
<i>SEXO</i>	<i>80</i>
<i>HISTOLOGÍA</i>	<i>85</i>
<i>EXTENSIÓN TUMORAL</i>	<i>90</i>

DEMORA.....	92
CAUSA DE MUERTE Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO	95
CAUSA DE MUERTE.....	95
MORTALIDAD	96
MORTALIDAD PREMATURA.....	96
CAUSA DE MUERTE Y EDAD.....	96
CAUSA DE MUERTE Y SEXO.....	97
CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA.....	98
CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	99
CAUSA DE MUERTE Y DEMORA.....	100
CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS.....	101
CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	102
SUPERVIVENCIA CÁNCER DE HÍGADO.....	104
SUPERVIVENCIA Y EDAD	105
SUPERVIVENCIA Y SEXO	106
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA.....	108
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL	109
SUPERVIVENCIA Y DEMORA.....	110
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO	111
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	113
MODELO DE COX	115
EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	120
MODELOS INDIVIDUALES. OR CRUDOS.....	120
MODELO GLOBAL	-120 -
MODELO INICIAL.....	121
STEPWISE	121
DISCUSIÓN.....	125
EDAD	126
SEXO.....	127
HISTOLOGÍA	128
EXTENSIÓN TUMORAL	128
DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	129
TRATAMIENTO	130
SECUENCIA DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS	130
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	131
EDAD	131
EDAD Y SEXO.....	131
EDAD E HISTOLOGIA.....	133
EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	133
EDAD Y DEMORA.....	133
EDAD Y TRATAMIENTOS.....	134
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	134
SEXO.....	135
HISTOLOGÍA Y SEXO	135
EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO.....	135
DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y SEXO	136
TRATAMIENTOS Y SEXO.....	136
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y SEXO	136
HISTOLOGÍA	137
HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL	137
HISTOLOGÍA Y DEMORA	137
HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS	137
HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	139
EXTENSIÓN TUMORAL	139
EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA.....	139
EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS.....	139

<i>EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....</i>	<i>140</i>
<i>TRATAMIENTOS Y DEMORA</i>	<i>140</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO.</i>	<i>141</i>
<i>CAUSA DE MUERTE.....</i>	<i>141</i>
<i>MORTALIDAD</i>	<i>141</i>
<i>MORTALIDAD PREMATURA</i>	<i>141</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y EDAD.....</i>	<i>142</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y SEXO.....</i>	<i>142</i>
<i>CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA</i>	<i>143</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....</i>	<i>143</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y DEMORA</i>	<i>144</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS.....</i>	<i>144</i>
<i>CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....</i>	<i>144</i>
<i>SUPERVIVENCIA CÁNCER DE HÍGADO</i>	<i>145</i>
<i>SUPERVIVENCIA Y EDAD</i>	<i>146</i>
<i>SUPERVIVENCIA Y SEXO</i>	<i>147</i>
<i>SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA.....</i>	<i>147</i>
<i>SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....</i>	<i>148</i>
<i>SUPERVIVENCIA Y DEMORA.....</i>	<i>149</i>
<i>SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO</i>	<i>150</i>
<i>SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES</i>	<i>151</i>
<i>DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS DE COX</i>	<i>153</i>
<i>DISCUSIÓN DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</i>	<i>155</i>
CONCLUSIONES	157
BIBLIOGRAFÍA	161

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE HÍGADO POR GRUPOS HISTOLÓGICOS...	- 69 -
Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTOS	- 72 -
Tabla 3. DISTRIBUCIÓN TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	- 74 -
Tabla 4. SEXO Y EDAD MEDIA	- 75 -
Tabla 5 .EDAD MEDIA E HISTOLOGÍA	- 76 -
Tabla 6. EDAD MEDIA Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 77 -
Tabla 7. EDAD MEDIA Y DEMORA.....	- 78 -
Tabla 8. EDAD MEDIA Y TRATAMIENTOS	- 79 -
Tabla 9. TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES Y EDAD	- 80 -
Tabla 10. HISTOLOGÍA Y SEXO	- 81 -
Tabla 11. EXTENSION TUMORAL Y SEXO	- 82 -
Tabla 12. DEMORA EN ELTRATAMIENTO Y SEXO	- 83 -
Tabla 13. TRATAMIENTOS Y SEXO	- 84 -
Tabla 14. TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y SEXO.....	- 85 -
Tabla 15. HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 86 -
Tabla 16. HISTOLOGÍA Y DEMORA.....	- 87 -
Tabla 17. HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS.....	- 88 -
Tabla 18. HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	- 89 -
Tabla 19. EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA	- 90 -
Tabla 20. EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS.....	- 91 -
Tabla 21. EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	- 92 -
Tabla 22. TRATAMIENTOS Y DEMORA	- 93 -
Tabla 23. TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y DEMORA.....	- 94 -
Tabla 24. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE.....	- 95 -
Tabla 25. MUERTE PREMATURA Y TARDÍA	- 96 -
Tabla 26. CAUSA DE MUERTE Y EDAD	- 97 -
Tabla 27. CAUSA DE MUERTE Y SEXO	- 98 -

Tabla 28. CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGIA.....	- 99 -
Tabla 29. CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 100 -
Tabla 30. CAUSA DE MUERTE Y DEMORA	- 101 -
Tabla 31. CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS.....	- 102 -
Tabla 32. CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 103 -
Tabla 33. SUPERVIVENCIA CÁNCER DE HÍGADO	- 104 -
Tabla 34. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR EDAD	- 105 -
Tabla 35. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR SEXO	- 106 -
Tabla 36. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR HISTOLOGÍA.....	- 108 -
Tabla 37. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR EXTENSIÓN TUMORAL	- 109 -
Tabla 38. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR DEMORA	- 110 -
Tabla 39. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR TRATAMIENTO-	111 -
Tabla 40. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	- 113 -
Tabla 41. RESULTADOS DEL MODELO DE COX: PRIMER MODELO	- 115 -
Tabla 42. ANÁLISIS DE COX. SEGUNDO MODELO.....	- 117 -
Tabla 43. ANÁLISIS DE COX. TERCER MODELO	- 118 -
Tabla 44. REGRESIÓN LOGÍSTICA. MODELO DEFINITIVO	- 122 -
Tabla 45. EDAD Y SEXO: NUESTRA SERIE Y EN PAÍSES DE ORIENTE MEDIO.....	- 132 -
Tabla 46. EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO	- 136 -
Tabla 47. SUPERVIVENCIA AL 1º Y 5º AÑO.....	- 148 -

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tasas estandarizadas mundiales segun edades por 100000.....	- 3 -
Gráfico 2. Incidencia del cáncer hepático según sexo en el año 2008	- 5 -
Gráfico 3. Frecuencia de diagnósticos de cáncer de hígado por.....	- 64 -
Gráfico 4. Distribución por grupos de edad según clasificación NCDB.....	- 65 -
Gráfico 5. Distribución de frecuencia por grupos de edad	- 66 -
Gráfico 6. Distribución de frecuencia por sexo	- 67 -
Gráfico 7. Distribución del cáncer de hígado por extensión tumoral.....	- 70 -
Gráfico 8. Demora en el inicio del tratamiento.....	- 71 -
Gráfico 9. Distribución de los tratamientos más frecuentes.....	- 74 -
Gráfico 10. Supervivencia global.....	- 105 -
Gráfico 11. Supervivencia y edad media	- 106 -
Gráfico 12. Supervivencia y sexo.....	- 107 -
Gráfico 13. Supervivencia e histología.....	- 109 -
Gráfico 14. Supervivencia y extensión tumoral	- 110 -
Gráfico 15. Supervivencia y demora	- 111 -
Gráfico 16. Supervivencia y tratamientos	- 113 -
Gráfico 17. Supervivencia y tumores primarios múltiples.....	- 114 -
Gráfico 18. Tasas de supervivencia relativa a los 5 años del diagnóstico	- 146 -

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos ocupan a nivel mundial el quinto lugar en cuanto a frecuencia se refiere y el tercer lugar en relación con la mortalidad tumoral respecto al resto de tipos tumorales, lo que indica su importancia desde el punto de vista clínico (1). Más del 80% de los casos aparecen en los países subdesarrollados, especialmente en el Sudeste Asiático y el África Subsahariana, sin embargo, se ha observado recientemente un incremento de la incidencia en los países occidentales.

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario de hígado más frecuente en adultos representando aproximadamente el 90% de todos los tumores hepáticos (2, 3).

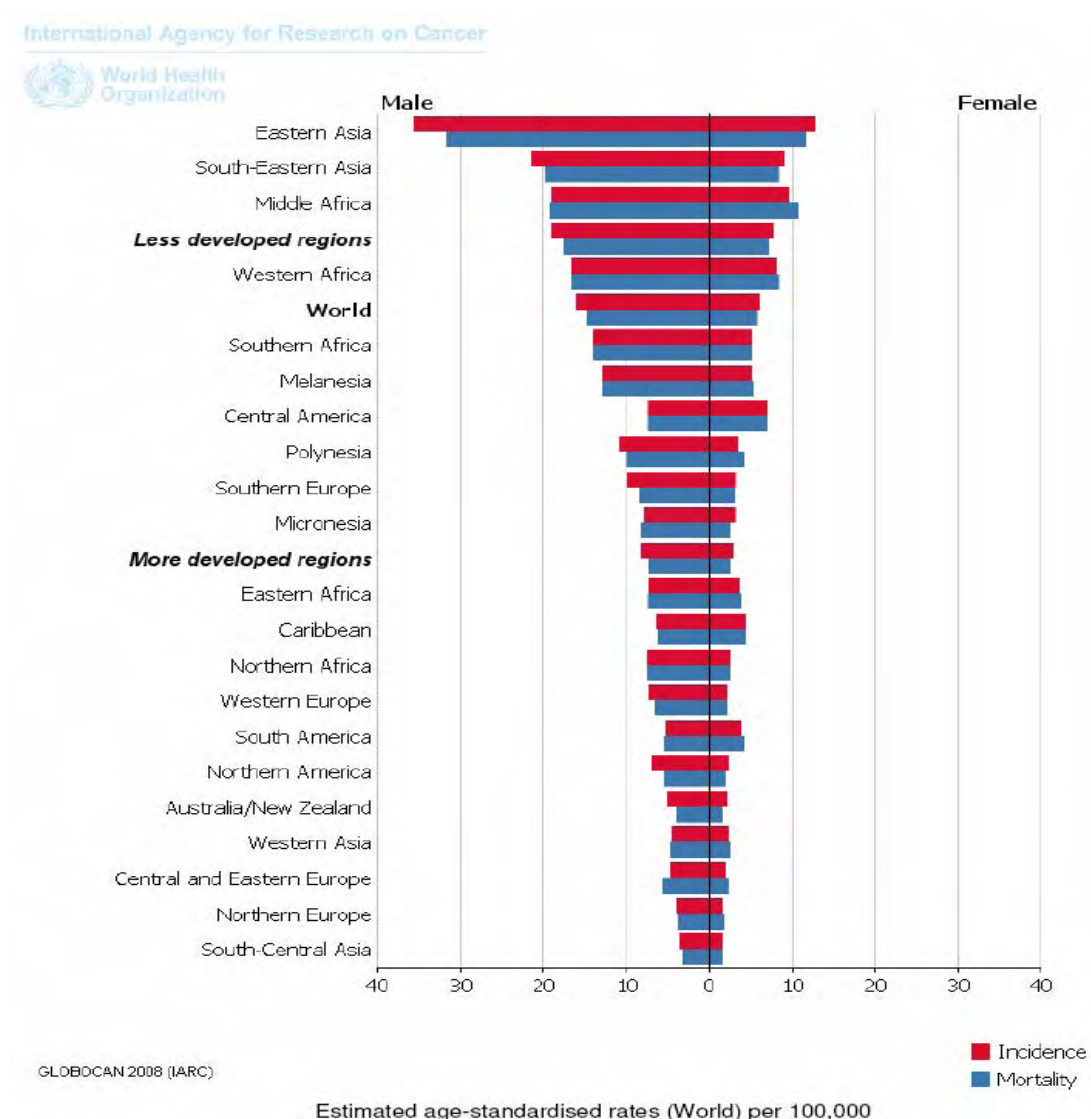


Gráfico 1. Tasas estandarizadas mundiales segun edades por 100000 h.

SITUACIÓN ACTUAL

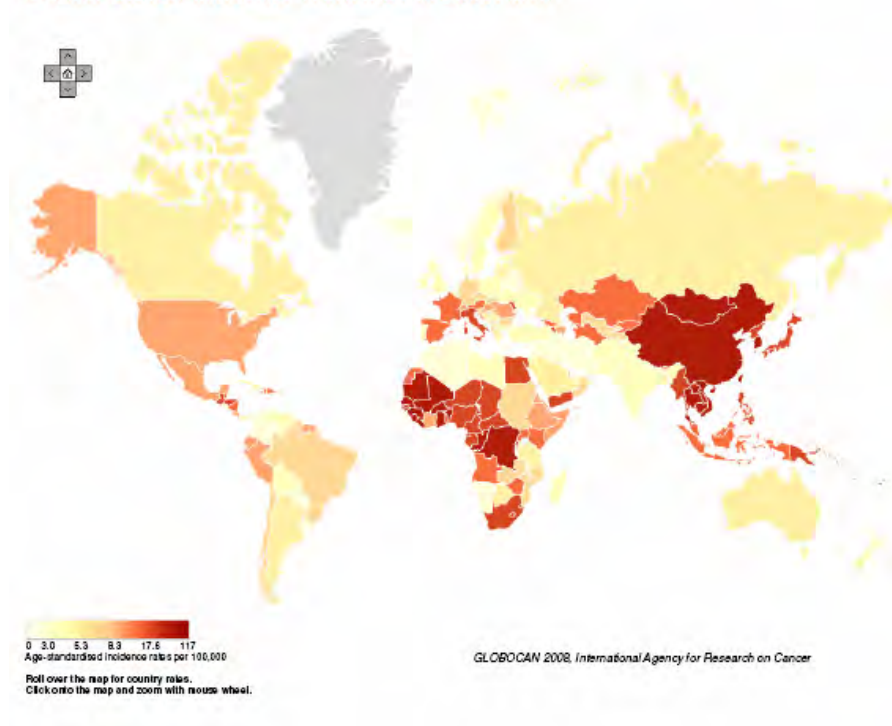
La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha estimado que se producen al menos 564.000 nuevos casos de carcinoma hepatocelular al año en el mundo, de los cuales 400.000 se desarrollarán en hombres y 165.000 en mujeres (4).

El carcinoma hepatocelular se encuentra entre las primeras causas de muerte por tumores en el mundo, estimándose un millón de muertes anuales causadas por dicho tumor y una supervivencia a los 5 años de menos del 5% (5).

La incidencia varía considerablemente en función de la enfermedad hepática subyacente (hepatitis B, C, agentes tóxicos) y la localización geográfica, abarcando el rango de incidencia desde los 4-15/100.000 en los países occidentales hasta 120/100.000 en Asia y África (6).

El cáncer de hígado es el quinto tumor más común en los hombres, con una incidencia de 522.000 casos (7,9% del total), y el séptimo lugar en las mujeres con una incidencia de 225.000 casos (6,5% del total), siendo la mayoría de ellos producidos en los países en desarrollo, donde casi el 85% de los casos ocurren más frecuentemente en varones, con un ratio de 2,4:1. Las regiones de mayor incidencia son este y sureste asiático, África central y occidental, además de la Melanesia y Micronesia/Polinesia (7).

▲ Liver Cancer Incidence Worldwide in 2008: Men



▲ Liver Cancer Incidence Worldwide in 2008: Women

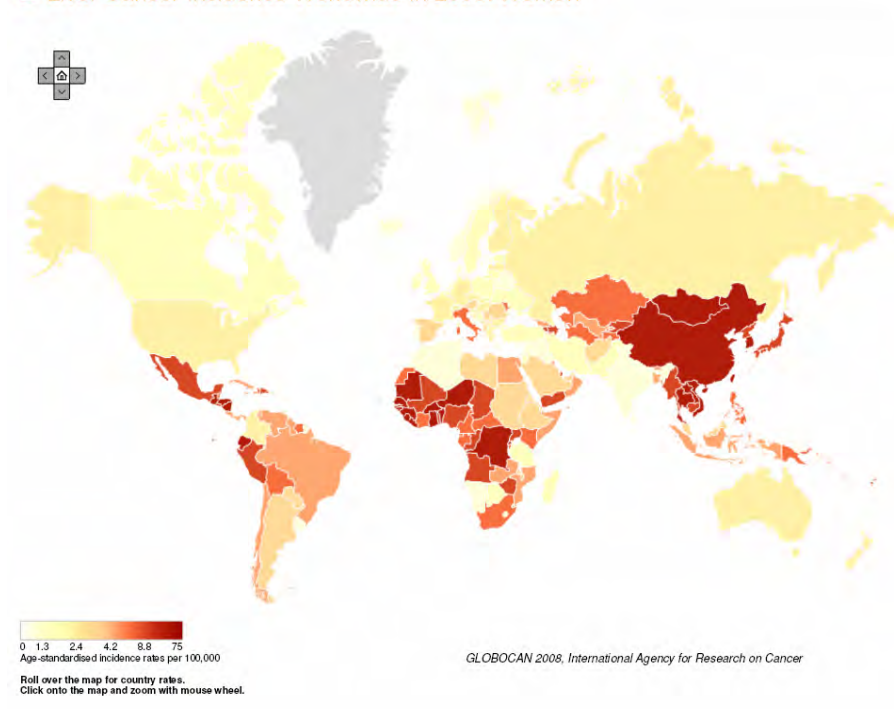


GRÁFICO 2. INCIDENCIA DEL CÁNCER HEPÁTICO SEGÚN SEXO EN EL AÑO 2008

La distribución mundial del hepatocarcinoma varía ampliamente; dos terceras partes de los nuevos casos estimados por año (350.000), ocurren en el Lejano Oriente y unos 30.000 casos anuales se diagnostican en Europa (8). Incluso dentro de estas regiones, la incidencia del hepatocarcinoma difiere en función del sexo, la edad y los factores de riesgo. Esta situación se complica por el efecto de la inmigración, fundamentalmente en los Estados Unidos, donde la población chino americana tiene un riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma mucho más elevado que la población autóctona (9).

La baja incidencia de hepatocarcinoma en los Estados Unidos (aproximadamente 2,5/100.000) es debida a la baja prevalencia de infección por virus B. Casi la mitad de los casos en los Estados Unidos, se ha visto como causa más frecuente de desarrollar un hepatocarcinoma la infección por el virus C (10). Incluso dentro de los Estados Unidos hay importantes variaciones geográficas en la incidencia de hepatocarcinomas que no pueden ser explicadas ajustada por raza, sexo o género, desde la alta incidencia en Hawai (4,6/100.000), comparado con Iowa (1,1/100.000) y Utah (1,0/100.000) (11).

En Europa considerada como área de baja endemia, el hepatocarcinoma se estima el décimo cuarto cáncer más común en 2006, sin embargo ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad se refiere (12).

No obstante, al igual que en los Estados Unidos, dentro de Europa, en el Reino Unido, se está viendo una alta incidencia del hepatocarcinoma con un índice de mortalidad ajustado por edad que se ha incrementado de 2,39 a 3,56 / 100.000 en prácticamente quince años (1979-1994) (13). En el sureste de Italia, donde la infección por hepatitis C es hiperendémica se realizó un estudio casos y controles, en el que se demostró una alta incidencia del hepatocarcinoma (14), y el índice de mortalidad ajustado por edad se ha incrementado de 4,8 a 10,9/100.000 en un período de 25 años (1969—1994) según la estadística nacional italiana. El principal factor de riesgo que se ha visto como responsable es la infección por virus C en más del 70 % de los casos de hepatocarcinoma diagnosticados desde 1996 hasta 1997, y solo en un 11,5 % tenían infección por el virus B (15) y en más del 90 % de los casos estos pacientes presentaban una cirrosis subyacente.

En Grecia, la prevalencia de infección crónica por virus de la hepatitis B es diez veces mayor que por el virus C, siendo prácticamente el 60 % de los casos de hepatocarcinoma atribuidos a la infección por virus B y solo el 12 % por virus C (16).

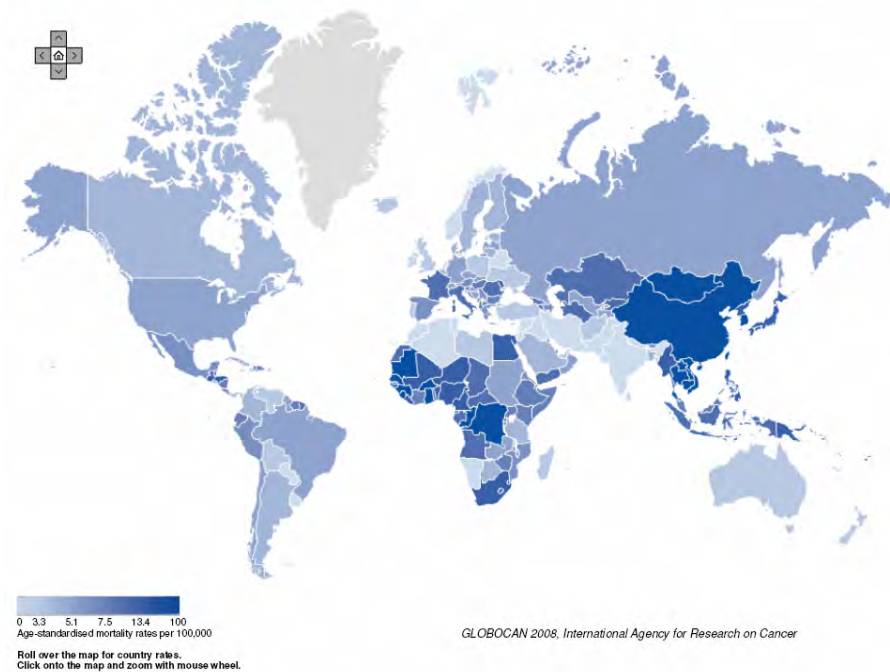
En Alemania, donde hay una baja incidencia de hepatocarcinoma, la mayoría de los casos están relacionados con infecciones virales (6).

En las zonas del mundo con mayor incidencia del hepatocarcinoma, la infección por virus B es el principal agente etiológico. En China y Taiwán, casi una quinta parte de la población son portadores del virus de la hepatitis B, y la inmensa mayoría de las personas con hepatocarcinoma presentan antígeno de superficie positivo (17).

En la India existe una situación similar, y en un estudio realizado en el año 2001 se vio que el 71,6% de los casos de hepatocarcinoma había evidencia de infección por virus B, en el 4% había infección por virus C y en 8% de los pacientes había infección por ambos virus (18). En contraste con el resto de Asia, en Japón los casos de hepatocarcinoma se asocian fundamentalmente por infección por el virus C y esta incidencia se está incrementando como en el resto de los países occidentales (19).

En relación con la mortalidad, la mayoría de los pacientes que desarrollan un cáncer de hígado fallecen en el primer año. Según las estadísticas publicadas por la OMS en el año 2006 se produjeron 662.000 muertes al año por cáncer de hígado (20). En el año 2008, las cifras continuaron incrementándose y se estimaron 695.000 muertes por cáncer de hígado (478.000 en varones y 217.000 en mujeres), y, debido a su alta mortalidad (el ratio mortalidad vs. incidencia es 0.93), el cáncer de hígado es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. La distribución geográfica de la mortalidad es muy similar a la observada para la incidencia (7).

▲ Liver Cancer Mortality Worldwide in 2008: Men



▲ Liver Cancer Mortality Worldwide in 2008: Women

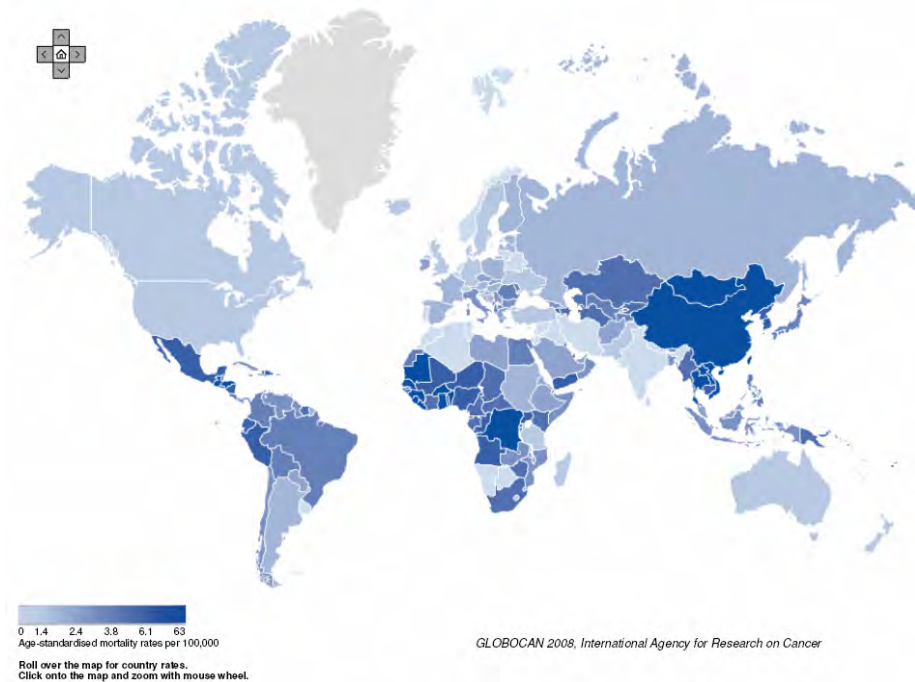


GRÁFICO 3. MORTALIDAD POR CÁNCER HEPÁTICO SEGÚN SEXO EN EL AÑO 2008

ESTIMACIONES EN INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA PARA LOS TUMORES HEPÁTICOS

Para la mayoría de los pacientes, la presentación de un hepatocarcinoma como tumor más prevalente del hígado, es considerada como la última y tardía complicación de una enfermedad crónica hepática asociada frecuentemente con cirrosis (21).

De hecho, uno de los principales motivos por los que este tipo de tumores presenta una alta mortalidad es por la carencia de opciones terapéuticas efectivas, especialmente en los casos de enfermedad avanzada. Haciendo hincapié en este hecho, podemos decir que la naturaleza asintomática de los hepatocarcinomas en estados precoces, la carencia de signos y síntomas que nos hagan sospechar la enfermedad y las pruebas de screening escasamente definidas, hace que la mayoría de los pacientes, aproximadamente el 80%, presenten en el momento del diagnóstico una enfermedad avanzada con un tumor irresecable y, por tanto, tienen un mal pronóstico y las opciones terapéuticas se centran en tratamientos paliativos (22).

Incluso con tratamientos del tipo quimioembolización transarterial, quimioterapia sistémica, radioterapia, inmunoterapia u hormonoterapia, la supervivencia a los 5 años para este tipo de pacientes diagnosticados de una enfermedad avanzada, es aproximadamente del 7 % y solo un escaso número de pacientes con una enfermedad ampliamente diseminada sobreviven más de 1 año (23).

La escasez de tratamientos efectivos y, que a su vez, sean bien tolerados por los pacientes en estadios avanzados de enfermedad obliga a la necesidad de investigar nuevas líneas terapéuticas (24, 25).

FACTORES DE RIESGO

En toda la literatura, el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) se consideran como los principales factores de riesgo para el desarrollo de un hepatocarcinoma. De hecho, más del 80% de los hepatocarcinomas mundiales se atribuyen al VHB y VHC (26, 27). La infección previa con el virus de la hepatitis B puede incrementar el riesgo de carcinogénesis, así se observó como se producía un incremento de la incidencia de la integración del virus de la hepatitis B en el genoma del hospedador en algunos pacientes japoneses con hepatocarcinoma que no habían tenido evidencia serológica de infección por el virus de la hepatitis B o C (28). La efectividad de las terapias antirretrovirales en la prevención del hepatocarcinoma se ha visto que es aplicable en una pequeña proporción de pacientes (29-31).

Wong, JB et al. publican un metanálisis cuyas conclusiones sugieren que la terapia con IFN- β podría reducir la incidencia de hepatocarcinoma en un 4% de estos pacientes (32).

Otros factores de riesgo incluyen el consumo excesivo de alcohol, esteatosis hepática, hepatitis autoinmunes, cirrosis biliar primaria, exposición a carcinógenos medioambientales, fundamentalmente la aflatoxina B, y la presencia de enfermedades metabólicas producidas por alteraciones genéticas, como la hemocromatosis hereditaria, tiroxinemia, déficit de α_1 -antitripsina (33).

MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA HEPATOCARCINOGENÉISIS

La hepatocarcinogénesis se puede definir como un proceso con múltiples etapas que se caracterizan por distintas alteraciones genéticas que en última instancia conducen a la transformación maligna del hepatocito, debido a numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, así como la activación de oncogenes a nivel celular y la inactivación de genes supresores así como la desregulación de múltiples mecanismos de transducción que incluyen entre otros a Wnt/ β -catenina, p53, pRb, Ras, activador de la protein Kinasa (ERK/MAPK), señales de transducción y activación de la transcriptasa (STAT), fosfatidilinositol 3-Kinasa (PI3K), factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento epidérmico (34, 35). Pero en la actualidad no se han

identificado en su totalidad las alteraciones genómicas y/o moleculares que podrían mejorar sustancialmente el diagnóstico y tratamiento de este tipo de tumores.

Así pues, el hepatocarcinoma presenta una patogénesis molecular compleja basada en dos mecanismos fundamentalmente:

1. Por un lado existe una cirrosis como enfermedad de base, asociada con una regeneración hepática tras un daño tisular importante producido entre otros por el virus de la hepatitis B y C, factores tóxicos y medioambientales como el alcohol o la aflatoxina B, alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, obesidad, diabetes tipo II y dislipemias (36).

2. Por otro lado se producen mutaciones en uno o más oncogenes en los genes supresores de tumores (37-41). Ambos mecanismos se asocian con diferentes anomalías de distinta severidad en los mecanismos celulares que provocan la perpetuidad de los procesos carcinogénicos.

En consonancia con lo anteriormente expuesto, uno de los últimos estudios de inmunohistoquímica, publicado por Schmitz et al. llevado a cabo en pacientes con hepatocarcinoma, observaron que la activación de las moléculas extracelulares reguladoras de la protein kinasa, ERK 1 y ERK2, tras la resección del tumor o bien tras el trasplante hepático, se asociaba con un comportamiento agresivo del tumor (42).

Por otro lado, en múltiples investigaciones se ha estudiado el factor de crecimiento involucrado en la angiogénesis (VEGF). Se ha visto que el VEGF tiene un importante papel regulador en el desarrollo de un tumor extremadamente vascularizado como es el hepatocarcinoma. Así, elevados niveles de este receptor se asocian con un incremento del tamaño tumoral (43), resultado desfavorable tras la resección quirúrgica (44) y un aumento de la recurrencia de la enfermedad, así como una invasión vascular (45) y una embolización de la vena porta (46).

FIBROSIS, CIRROSIS Y HEPATOCARCINOMA

La malignización de los hepatocitos se cree que ocurre, independientemente del factor de riesgo, por un incremento en el recambio celular inducido por una lesión crónica hepática y regeneración en un contexto de inflamación y daño oxidativo al DNA.

Es bien conocido que tras 20-30 años de infección crónica del hígado, un 20-30% de los pacientes desarrollan un hígado cirrótico. De todos los hepatocarcinomas que se

diagnostican, hasta el 80-90% de ellos se desarrollan en un hígado cirrótico (47), siendo diferente el riesgo en función de la etiología, duración y grado de actividad. Los pacientes con hígados cirróticos y con sobreinfección por VHB desarrollan anualmente hepatocarcinomas en el 3-8% de los casos y en el caso de la sobreinfección por VHC es menor, entre el 1-7% (48).

El hígado cirrótico se asocia entre otras alteraciones con un acortamiento de los telómeros, lo cual ocasiona una inestabilidad cromosómica y una delección de los check point (49). La reserva metabólica hepática se ve disminuída en el hígado cirrótico produciéndose, por tanto, una acumulación de metabolitos tóxicos que podría incrementar el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma (50). Así mismo, se produce un incremento en la supervivencia de factores que previenen la apoptosis del DNA dañado de los hepatocitos y se activan las células estrelladas (Gas6), aumentando la supervivencia tumoral debido a una disminución de la función de las células natural killer, haciendo posible el desarrollo de un hepatocarcinoma en el seno de un hígado cirrótico (51).

La integración genómica del VHB se presenta en el 85-90% de los VHB relacionados con hepatocarcinomas y generalmente precede el desarrollo de este tumor. La integración del DNA de VHB no está restringido al hepatocarcinoma, de hecho se encuentra en tejidos no tumorales de pacientes con infección crónica por VHB (52). Además la exposición a procesos de estrés oxidativo o bien mediante agentes que causen defectos del DNA incrementa la frecuencia de integración de DNA del VHB. Además la inflamación crónica favorece la replicación viral y el DNA dañado incluso promueve los procesos de integración viral. La integración del VHB induce multitud de alteraciones genéticas dentro del genoma del huésped incluyendo delecciones cromosómicas, traslocaciones, amplificaciones del DNA celular y generando en definitiva, inestabilidad genómica (53).

VIRUS DE LA HEPATITIS B: GENOTIPO, MUTACIONES Y CARGA VIRAL

Los genotipos del VHB presentan diferencias étnicas y geográficas (54, 55). La infección por el genotipo C es más lesiva que por el serotipo B, ya que se ha visto que retrasa la seroconversión del HBe, produciendo un daño hepático más severo y una cirrosis más importante en el hígado afecto (56). En recientes estudios en relación con

estos datos, se ha visto que el genotipo C y concretamente el subgenotipo Ce, incrementa el riesgo de producir un hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B crónica (57). De hecho distintos estudios muestran que el genotipo C es significativamente más común que el genotipo B en hepatocarcinomas (58-60). Según las zonas geográficas, en la India los estudios muestran que la prevalencia del genotipo D es mayor en pacientes menores de 40 años de edad con hepatocarcinoma (61) y sin embargo en Alaska el genotipo que se asocia con el mayor desarrollo del hepatocarcinoma es el genotipo F (62).

Trabajos publicados recientemente sugieren que la carga viral del VHB se asocia con el desarrollo de hepatocarcinomas (57, 63, 64). El estudio REVEAL- VHB realizado en Taiwán mostró que existe hasta 6 veces más riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma en los pacientes con carga viral por encima de 10^5 copias por ml. comparado con los pacientes cuya carga viral es indetectable (63). Además la carga viral del VHB está íntimamente relacionada con el desarrollo de cirrosis (65) e incluso en algunos estudios se ha visto relacionado con la severidad de su enfermedad y la muerte por hepatocarcinoma, destacando que la mayor carga viral favorece estos acontecimientos (66).

También se ha comprobado que los pacientes con HBe Ag positivo del VHB con una infección crónica tiene un alto riesgo de contagio a los miembros de una misma familia frente a aquellos que tienen el antiHBe (67).

VHB EN MODELOS ANIMALES

Se ha visto que el desarrollo de los cánceres es distinto en función de la estirpe animal. Así en el pato, cuando se infecta con virus de hepatitis B de pato, el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma es bajo. Por el contrario, en los modelos transgénicos del VHB del ratón, solo el largo recubrimiento del DNA y la existencia de las proteínas HBx se ha visto que están íntimamente relacionadas con el desarrollo de hepatocarcinomas hasta en el 70% de los casos (68). Además se ha visto que en la marmota americana cuando se infecta el hígado por el virus de la hepatitis B de la marmota, puede originar una hepatitis aguda o crónica y desarrollar un hepatocarcinoma tras 2-4 años de evolución (69). Se ha visto que en función del tamaño y grado histológico de la enfermedad de base, cuando está más avanzada hay una mayor

integración del DNA del virus de la hepatitis B de la marmota en la célula y una reordenación del gen N-myc en mayor proporción que en los grados más leves (70).

En especies de tamaño más grandes como los perros de la pradera en cautividad, se ha encontrado hepatocarcinomas semejantes a la infección por el hepadnaviridae en humanos, pero no hay evidencia que se halla detectado infección directa por hepadnavirus (71).

A nivel genético Wang B et al., publican en un reciente estudio que una disregulación de microRNAs (miR-181b) en estadios precoces junto con el aminoácido de la dieta (CDAA) promueve la hepatocarcinogénesis en animales tras semanas de seguimiento (72).

VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C es un RNA virus y no se integra en el genoma del hospedador como ocurría en el caso del virus de la hepatitis B (73). A pesar de este hecho, numerosas series han demostrado la alta incidencia de anticuerpos de hepatitis C en el suero de pacientes con hepatocarcinoma (74-77), e incluso se han detectado el virus RNA de la hepatitis C en el hígado y tejido tumoral (78-80). La mayoría de los casos de hepatocarcinoma se han desarrollado en pacientes que tenían una cirrosis previa décadas antes de tener la infección viral (81, 82). Sin embargo, el RNA del virus de la hepatitis C se ha encontrado en pacientes con hepatocarcinoma, en ausencia de cirrosis, ni fibrosis (83).

La terapia con interferón en el tratamiento de la hepatitis C, se ha visto que reduce el riesgo de hepatocarcinoma y en mayor medida en aquellos pacientes que tienen una respuesta viral o bioquímica importante (84) .

COINFECCIÓN DE HEPATITIS B Y HEPATITIS C

En el caso de la coinfección, la revisión de la literatura muestra resultados contradictorios, varias líneas de investigación sugieren el posible efecto sinérgico en el desarrollo del hepatocarcinoma debido a la coinfección del virus de la hepatitis B y C.

En un estudio italiano realizado por Chiaramonte et al. en pacientes cirróticos se sugirió que los pacientes que presentaban anticuerpos del virus de la hepatitis B y C tenían dos veces más riesgo de desarrollar hepatocarcinoma si lo comparamos con aquellos pacientes que presentaban infección por el virus de la hepatitis B o hepatitis C de forma aislada (85).

Sin embargo, en un estudio de cohortes en Taiwán, se obtuvieron resultados contrarios, sugiriéndose que el virus de la hepatitis B y hepatitis C actuaban independientemente en la patogénesis del hepatocarcinoma, con un riesgo similar en el desarrollo de este tumor en pacientes que tuvieran antígeno positivo de la hepatitis B, anti-HCV positivo o bien positividad para ambos (86).

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva con una frecuencia estimada para población homocigótica, de 1–220 a 1–400 (87). El desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hemocromatosis, aunque en la mayoría de los casos se asocia con una cirrosis, no suele asociarse con marcadores virales de hepatitis B o C (88). Sin embargo, la presencia de cirrosis, según algunos investigadores, no es un requisito para el desarrollo del hepatocarcinoma en este tipo de pacientes (89, 90).

DÉFICIT DE A-1 ANTITRIPSINA

El déficit de α -1 antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva que provoca un daño hepático y conlleva transplante de hígado en niños y en los adultos puede producir cirrosis y hepatocarcinoma (91). Algunos estudios han publicado el desarrollo del hepatocarcinoma en pacientes sin evidencia de cirrosis que presentan un estado heterocigotico de la enfermedad (92). Sin embargo, otros investigadores no encontraron correlación con un incremento en el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma en este tipo de pacientes (93, 94).

AFLATOXINA

El *Aspergillus flavus* es un hongo ubicuo que produce una micotoxina llamada aflatoxina que contamina la materia prima de los alimentos en distintas regiones tropicales y subtropicales. Estudios ecológicos y epidemiológicos han demostrado que la exposición a aflatoxina, particularmente, la aflatoxina β 1, se asocia con el desarrollo de un hepatocarcinoma (95, 96). Hay una estrecha asociación entre la exposición a esta aflatoxina y la mutación en el gen supresor tumoral p53, uno de los genes más frecuentes que mutan en los cánceres humanos. Aflatoxina β 1 produce una transversión de G a T en la tercera posición del codon 249 de p53 en células humanas del hepatocarcinoma (97).

HELMINTOS

De los parásitos que infestan el hígado los relacionados con la carcinogénesis hepática son el *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*, ambos platelmintos pertenecientes a la familia de Opisthorchiidae (98). En el año 1994 la infestación por *O. viverrini* fue clasificada por la Agency for Research on Cancer (IARC) como carcinógeno humano, pero sin embargo, *C. sinensis* no sería hasta el año 2009 reconocido como tal tras una exhaustiva revisión de la literatura disponible (99). *O. viverrini* es altamente prevalente en Tailandia y Laos, mientras que *C. sinensis* es endémico en el sudeste de China, Japón, Korea y Taiwán (100). La tradición de comer pescado crudo o poco cocinado, es el principal motivo por el que estos trematodos hepáticos son un problema en Tailandia, ya que esta costumbre es muy popular en las regiones del norte y noroeste del país especialmente en las zonas rurales. La prevalencia de la infestación por *C. sinensis* está relacionada con un mayor riesgo en la incidencia de colangiocarcinoma (101-104). Los estudios muestran que el estado de la infestación por *C. sinensis* ha experimentado cambios muy pequeños pese al desarrollo de antihelmínticos eficaces tales como el praziquantel (101), de hecho el riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma ha seguido incrementándose en especial en áreas hiperendémicas. Según Hai- Rim, S et al. (105) en el año 2005 en Korea, el 9,5% de los colangiocarcinomas diagnosticados

fueron atribuidos a la infestación por *C. sinensis* (12,2% en varones y 5,5% en mujeres). Sin embargo en las áreas endémicas el porcentaje ascendió a 27,9% y 16,2% para varones y mujeres respectivamente (105). El diagnóstico de la infección se basa fundamentalmente en la detección de los huevos de trematodos en las heces de los pacientes. No obstante, en aquellos casos en los que se produce una obstrucción de la vía biliar, o bien una infestación precoz, puede que estos huevos no sean detectados en las heces (106). Existen diferentes test serológicos para el diagnóstico de la opistorquiasis (107-111). Pero ante todo, hay que tener en cuenta que se producen reacciones cruzadas con otro tipo de parásitos, lo cual puede constituir un problema.

Los programas de educación sanitaria para prevenir y controlar la opistorquiasis son necesarios, en especial, en las zonas de mayor riesgo.

HEPATOLITIASIS

La hepatolitiasis es un factor de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de colangiocarcinoma en el continente asiático en una proporción del 10% en Japón, 35% en Corea y por encima del 60% en Taiwán (China) (112, 113).

OTROS FACTORES DE RIESGO

Se sabe que la colangitis esclerosante primaria es un factor de riesgo del colangiocarcinoma, pero también se ha visto que pueden incrementar el riesgo del hepatocarcinoma (114). La cirrosis biliar primaria se asocia a una incidencia similar de hepatocarcinoma como de otro tipo de cirrosis (115).

El tabaco y el alcohol se han definido como factores de riesgo en múltiples cánceres y podrían jugar un papel en el origen del hepatocarcinoma en pacientes que presentan una enfermedad hepática de base. En un estudio europeo de pacientes con hepatocarcinoma, se vio una asociación dosis respuesta entre tabaco y el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma y una multiplicación del efecto mayor si cabe, en pacientes con un elevado consumo de alcohol y tabaco. Este efecto fue más destacado en

aquellos casos en que no existía evidencia de infección por el virus de la hepatitis B o C (116). Sin embargo, en una cohorte china, seguida durante ocho años, el desarrollo del hepatocarcinoma no parecía asociarse con el consumo de alcohol. En los varones no se vio asociación tampoco con el tabaco, por el contrario, para las mujeres se observó una asociación positiva entre el desarrollo del hepatocarcinoma y el tabaquismo (117).

El safrol es un aceite encontrado en una alta concentración en una planta frondosa denominada Piper betle, siendo un hepatocarcinógeno en roedores; no obstante, también se ha encontrado en el hígado de pacientes con hepatocarcinoma en ausencia de otras causas relacionadas con el tumor (118).

El sexo masculino se asocia con un incremento de dos a cuatro veces de desarrollar un hepatocarcinoma, ajustado por factores de riesgo tales como hepatitis viral o cirrosis alcohólica (19, 119).

Los anticonceptivos orales se asocian con el desarrollo de adenomas hepáticos. En distintos estudios se ha demostrado que un consumo prolongado, (más de 8 años), de anticonceptivos orales con un alto contenido estrogénico, incrementa el riesgo de adenomas y de hepatocarcinomas (120-122).

ANATOMÍA DEL HÍGADO

El hígado es el órgano glandular más importante de la economía. Es una glándula digestiva que secreta la bilis; ésta circula por las vías biliares hasta el duodeno; pero el hígado tiene otras funciones igualmente importantes, en particular su papel de almacenar los hidratos de carbono en forma de glucógeno.

El hígado ocupa esencialmente el compartimento subfrénico derecho, entre la cúpula diafragmática y el mesocolon transversal. Pero rebasa además, la línea media y avanza a la izquierda por delante del esófago abdominal.

El límite superior del hígado, amoldado debajo del diafragma, alcanza el quinto espacio intercostal derecho, algo por fuera de la línea mamilar derecha. El borde anterior del hígado corresponde al reborde derecho costal, luego cruza el hueco epigástrico según una línea que va del noveno cartílago costal derecho al octavo izquierdo.

Los principales medios de fijación del hígado están representados por la vena cava inferior, a la cual está unido por las venas suprahepáticas, y el ligamento fenohepático, tejido resistente incluido en la mitad derecha del ligamento coronario. Por otra parte, existen numerosos ligamentos del hígado, ahora bien, uno solo desempeña el papel de órgano fijador, el ligamento coronario; los demás no son más que repliegues peritoneales conductores de vasos, sin fuerza para sostener al hígado en su lugar.

El hígado está formado por la yuxtaposición de un número considerable de lobulillos dispuestos alrededor de una vena suprahepática y separados por fisuras interlobulillares. En los ángulos de reunión de las fisuras interlobulillares hay una ramificación de la vena porta, una rama de la arteria hepática y un canalículo biliar.

El hígado está cubierto por una cápsula fibrosa, cubierta a su vez por el peritoneo en gran parte. A nivel del hilio del hígado, esta cápsula se refleja en la superficie de los órganos del hilio para formar la cápsula de Glisson. Esta cápsula envaina dichos órganos en la mayor parte de su trayecto intrahepático y se divide como ellos.

La bilis secretada por las células hepáticas es primeramente recogida por las vías biliares intrahepáticas, luego conducida del hígado hasta el duodeno por las vías biliares extrahepáticas.

Los dos conductos biliares principales, derecho e izquierdo, se reúnen para formar el conducto hepático, en el hilio del hígado. En el borde superior del duodeno se reúne con el conducto cístico originando el conducto colédoco (123).

HISTOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS TUMORES HEPÁTICOS

Los tumores hepáticos descritos en nuestra población se han agrupado en los siguientes grupos histológicos que describimos a continuación.

Adenocarcinoma

El cistoadenocarcinoma es una neoplasia quística maligna del epitelio biliar poco frecuente, cuya incidencia es del 0,4% y cuyo origen es intrahepático en el 97% de los casos. Su presentación clínica suele ser indistinguible de otras lesiones hepáticas, aunque algunos permanecen sin diagnóstico hasta el estudio necrópsico (124). Con un pronóstico mejor que el del hepatocarcinoma o del colangiocarcinoma, la supervivencia global a los 3 años de los cistoadenocarcinomas tratados con cirugía es del 75%.

Devaney et al. (125) clasificaron este tumor en tres categorías distintas en función de su pronóstico:

- Cistoadenocarcinoma con estroma mesenquimal originándose en un cistoadenoma previo. Se presenta en mujeres y tiene un curso relativamente indolente.
- Cistoadenocarcinoma sin estroma mesenquimal, ocurre en varones y suele tener un comportamiento agresivo.
- Cistoadenocarcinoma sin estroma mesenquimal, que se presenta en mujeres y suele tener un cuadro clínico incierto.

Con un curso clínico relativamente benigno, es necesaria una resección completa para evitar recurrencias, si bien es importante durante la intervención dejar los quistes intactos para evitar la carcinomatosis peritoneal (126).

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide de hígado es un tumor muy raro, de hecho únicamente se han publicado hasta el momento 22 casos en la literatura, habiéndose descrito el primero de ellos en 1934.

En la mayoría de los casos se asocian con procesos crónicos quísticos del hígado bien sean enfermedades congénitas, o quistes no parasitarios benignos cirrosis, teratomas, (127, 128). El pronóstico de este tipo de tumores es bastante funesto, con supervivencias totales de menos de un año, debido a que el diagnóstico se produce en fases avanzadas de la enfermedad en la mayoría de los casos (129).

Sarcoma

El sarcoma embrionario indiferenciado del hígado es un tumor hepático de origen mesenquimal, poco frecuente en la edad pediátrica y los casos en adultos son raros (130). Fue identificado como entidad clinicopatológica independiente del sarcoma en 1978. El sarcoma indiferenciado embrionario hepático es la tercera neoplasia maligna de hígado en niños. Generalmente se diagnostica en la edad escolar, como una masa hepática gigante y marcadores biológicos tumorales negativos. La modalidad terapéutica inicial es la resección completa del tumor y la aplicación de quimioterapia adyuvante para obtener una mejor supervivencia (131).

El leiomiomasarcoma hepático es un tumor maligno mesenquimal de origen miogénico que aparece raramente en el hígado. Generalmente se han descrito en niños que presentan el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y el virus de Epstein Barr (132, 133). Los escasos tumores en adultos que se han publicado en la literatura, se asocian a pacientes que presentan inmunosupresión por factores predisponentes (tras trasplante o bien por tratamiento de linfomas) (134, 135). El diagnóstico del leiomiomasarcoma hepático es difícil y complicado puesto que no presenta ni sintomatología clínica ni marcadores serológicos claros.

Matthaei et al. (136) publican que la supervivencia en la mayoría de los pacientes con sarcoma primario de hígado es pobre, no obstante tras cirugías curativas el pronóstico mejora describiéndose supervivencia de más de 10 años.

Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma es un tumor maligno poco frecuente que se origina del epitelio ductal del árbol biliar intrahepático y se presenta especialmente después de la sexta década de la vida (137). Representa el segundo tumor maligno primario hepático en frecuencia después del hepatocarcinoma, y suman menos del 10% de las neoplasias malignas hepáticas.

El colangiocarcinoma se ubica a cualquier nivel de la vía biliar, desde los canalículos intrahepáticos hasta la ampolla de Vater. Anatómicamente los colangiocarcinomas son clasificados en intra y extrahepáticos. Y los intrahepáticos son a su vez divididos en hiliares y periféricos. Los tumores que crecen periféricos a la segunda división ductal (ramas de los conductos hepáticos derecho o izquierdo) son considerados intrahepáticos. Mientras que un tumor que crece de uno de los conductos hepáticos o de la bifurcación del conducto hepático común es considerado un colangiocarcinoma hilar, clásicamente conocido como tumor de Klastkin. Estos últimos representan un 25% (138).

The Liver Cancer Study Group of Japan propuso una nueva clasificación basada en los patrones de crecimiento, distinguiendo los tumores con crecimiento formando una masa, los que infiltran periductalmente, y aquellos con un crecimiento intraductal. Esta clasificación facilita la interpretación radiológica, y es la más aceptada ya que describe la apariencia macroscópica, el patrón de crecimiento y el comportamiento biológico, con las consiguientes implicaciones pronósticas (139, 140).

Normalmente los colangiocarcinomas intrahepáticos se presentan como masas voluminosas al diagnóstico ya que el tumor no suele producir síntomas en las fases tempranas de la enfermedad.

La etiología del colangiocarcinoma no está definida. Aunque en la mayoría de los casos los colangiocarcinomas son esporádicos, sin embargo, algunos procesos patológicos serían predisponentes. Entre ellos están la colangitis esclerosante primaria (141), la litiasis intrahepática, la enfermedad de Caroli (142) y malformaciones como la atresia de vía biliar y los quistes de colédoco (143). También existe asociación entre la exposición a tóxicos cancerígenos de origen industrial como digoxinas, nitrosaminas, asbesto y dióxido de thorio y el desarrollo de este tipo de tumores. Además, se le asocia a infestación crónica de la vía biliar con parásitos endémicos del sudeste asiático como *clonorchis sinensis* y *opisthorchis viverrini*. La infección crónica con *salmonella typhi* sería otro factor predisponente. Es dudoso que la colelitiasis y la colecistectomía previa predispongan al desarrollo de colangiocarcinoma (138).

Las alteraciones moleculares también se han asociado al colangiocarcinoma, como la inactivación de oncosupresores (p53, pl6, bel-2) y la mutación de oncogenes (K-ras, c-myc, c.erbB-2). Sin embargo, no son hallazgos específicos (144).

La mayoría de los colangiocarcinomas, aproximadamente un 90%, son del tipo histológico adenocarcinomas. Y en más de la mitad de los casos se encuentran pobremente diferenciados. El parénquima glandular crece en nidos celulares separados por estroma fibroso, y suele existir producción de mucina, que con frecuencia es abundante.

El tratamiento de elección del colangiocarcinoma intrahepático es la resección hepática. En tumores de gran tamaño, la quimioterapia única o múltiple, asociada o no a radioterapia no tiene resultados muy alentadores (145). En los casos con contraindicación de cirugía resectiva ha tenido buenos resultados la ablación por radiofrecuencia aplicada por vía abierta, laparoscópica o percutánea (146). Este tipo de ablación también se ha empleado en casos de recidiva posterior a la resección (147).

El pronóstico tras la resección quirúrgica para las tipo masa y las infiltrantes periductales es generalmente desfavorable (148), mientras que aquellas que tienen un crecimiento intraductal el pronóstico es bueno o excelente. Es una de las neoplasias con mayor virulencia biológica, con un pronóstico sombrío por su diagnóstico en fases tardías de su evolución y la ausencia de un tratamiento efectivo en la mayoría de los casos.

Carcinoma hepatocelular

Dentro de los tumores hepáticos el más frecuente es el carcinoma hepatocelular. A nivel macroscópico, en el mundo occidental, la mayoría de los hepatocarcinomas asientan en un hígado cirrótico y afectan, fundamentalmente, al lóbulo derecho. Los tumores con frecuencia contienen focos de hemorragia o necrosis. Los tumores pueden presentarse como una única lesión o bien como múltiples tumores que abarcan desde menos de 1 cm hasta más de 30 cm de diámetro (149). Podemos diferenciar una amplia variedad de patrones de crecimiento tumoral; la tradicional clasificación de Eggel (150), distingue tres patrones dentro del hepatocarcinoma: multinodular, masivo y difuso. Los hepatocarcinomas multinodulares se asocian fundamentalmente con hígados cirróticos(149). Si en una muestra de hígado se ve una masa tumoral solitaria que ocupa la mayor parte del hígado asociada con pequeños nódulos satélites, este patrón se presenta con hígados no cirróticos. En la cirrosis, los estadios avanzados se asocian con un patrón difuso o multinodular de hepatocarcinoma (151, 152).

Raramente los hepatocarcinomas son pedunculados, y reflejan un origen dentro de un lóbulo accesorio (153). En un estudio realizado por Horie et al. publican que los hepatocarcinomas pedunculados tienen un pronóstico desfavorable si el proceso quirúrgico no se lleva a cabo en los estadios precoces de la enfermedad (154). En las últimas clasificaciones macroscópicas los hepatocarcinomas se subdividen en dos patrones fundamentales basados en sus características de crecimiento: por un lado, la expansión del tumor con bordes delimitados y por otro la infiltración del tumor con bordes pobremente definidos que, microscópicamente, invaden el tejido hepático adyacente (155, 156).

La trombosis de la vena porta ocurre en una alta proporción de pacientes con enfermedad avanzada (157) y con frecuencia es menor en hepatocarcinomas de tamaño pequeño (158). Sin embargo, la realización de una cirugía curativa, incluso con invasión de la vena porta, podría ser posible si el tamaño tumoral es pequeño más que si está en un estadio precoz de la enfermedad (159). Con menor frecuencia, los hepatocarcinomas invaden las venas hepáticas o la vena cava inferior. Este hecho da como consecuencia clínica el síndrome de Budd-Chiari, la obstrucción biliar y la hemobilia (160, 161).

Los estadios del hepatocarcinoma son el primer determinante del pronóstico; no obstante, la manera de crecer con un patrón difuso o masivo son sinónimos de enfermedad avanzada y se asocian con un peor pronóstico, aunque sean detectados en estadios precoces de la enfermedad (151, 152).

La Asociación Internacional contra el Cáncer y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicaron la clasificación TNM en relación con los cánceres intrahepáticos en 1987, en la cual se consideraban como variables el tamaño tumoral, la invasión vascular y la afectación del lóbulo derecho o izquierdo del hígado. Desde esa fecha, se han ido introduciendo modificaciones para el estadiaje del hepatocarcinoma por distintos grupos de trabajo, por ejemplo, el Barcelona Clinic Liver Cancer, que se basa en la presencia o ausencia de síntomas, tumor multinodular y extensión extrahepática (162). The Cancer of the Liver Italian Program utiliza los grados de Child-Pugh, las características morfológicas del tumor, los niveles de α -fetoproteína (AFP) y la trombosis de la vena porta como factores independientes para la supervivencia (163). Recientemente, la AJCC ha simplificado su clasificación de tumores intrahepáticos. A un tumor T1 se lo considera de cualquier tamaño sin invasión vascular y un tumor T2

incluye tumores solitarios de cualquier tamaño con invasión vascular. T3 son tumores grandes que no superan los 5 cm de diámetro y los tumores que directamente invaden los órganos adyacentes, excepto la vesícula biliar, o bien penetran a través del peritoneo, se consideran estadio T4.

A nivel microscópico, el hepatocarcinoma puede ser difícil de distinguir de un adenoma hepatocelular (164, 165), ya que puede ser difícil establecer la línea divisoria entre el tejido tumoral y el tejido hepático normal. Lauwers GY et al. han sugerido que los hepatocarcinomas con un patrón de crecimiento compacto en la microscopía, tienen mejor pronóstico que si se comparan con un patrón de crecimiento trabecular o acinar (166). En algunos casos, se ve un predominio de células claras en el tumor, lo cual se debe a una acumulación de glucógeno o lípidos en el interior celular (167, 168). La esteatosis macrovesicular del hígado, que puede ser tanto focal como difusa, se suele encontrar con mayor frecuencia en hepatocarcinomas de tamaño pequeño. Los pigmentos biliares suelen aparecer en aproximadamente, el 20 % de los hepatocarcinomas.

Las células de Kupffer se ven en pequeñas proporciones en los hepatocarcinomas y cuanto menor es el número de estas células el tumor se considera más indiferenciado. Sin embargo, en tumores pequeños y bien diferenciados puede haber un número casi normal de células de Kupffer. Por esta razón, las técnicas diagnósticas basadas en marcadores de células fagocíticas, tales como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), pueden tener sus limitaciones en la detección de los hepatocarcinomas de menor tamaño (169-171). Los hepatocarcinomas de pequeño tamaño, en una elevada proporción, son tumores encapsulados (158); de hecho, algunos investigadores creen que la cápsula es un mecanismo de defensa del huésped, que podría interferir con el crecimiento y la invasión del hepatocarcinoma (172). Se ha sugerido que la infiltración de la cápsula peritumoral o del parénquima que rodea al tumor puede correlacionarse con una alta frecuencia de invasión de la vena porta y de metástasis intrahepáticas (151).

Existen diferentes procedimientos que pueden ser usados para diferenciar el diagnóstico del hepatocarcinoma de otros carcinomas, como el colangiocarcinoma, el carcinoma neuroendocrino y el carcinoma metastático. Sin embargo, ninguno de estos procedimientos tiene alta especificidad y sensibilidad. De hecho, la especificidad de la

AFP es alta, del 97 %, pero su sensibilidad es baja. No obstante, la positividad de la AFP se correlaciona con el tamaño y la diferenciación del tumor; así, para tumores pequeños y bien diferenciados, es menos positiva que para tumores pobremente diferenciados (173, 174). En relación con las pruebas inmunohistoquímicas que se emplean para diferenciar estos tipos tumorales, utilizan los anticuerpos monoclonales y el hepatocarcinoma con frecuencia es positivo para el anticuerpo monoclonal CAM 5.2 y 35, y es negativa para los anticuerpos monoclonales AE1 y 34 β E12. Sin embargo, el colangiocarcinoma es positivo para ambos tipos de anticuerpos (175). No obstante, estos resultados se deben interpretar con cierta cautela, ya que ambos tipos tumorales pueden coexpresar distintas citoqueratinas encontradas en células maduras que pueden interferir los resultados (176, 177). Otra prueba es la detección de las proteínas inducidas por la ausencia de Vitamina K II (PIVKA-II) se usan como marcadores del hepatocarcinoma (178). Por otro lado la presencia en la superficie celular de moléculas tales como la glicoproteína epitelial- 2, se usa para el diagnóstico de distintos carcinomas excepto el hepatocarcinoma y la positividad de esta prueba sugiere el diagnóstico de otro tipo de tumor (179). Marcadores tumorales como el CA 19-9 y el CA 50 son negativos en el hepatocarcinoma y, por tanto, se usan para hacer diagnósticos diferenciales con los carcinomas de vías biliares.

En relación con las técnicas de biología molecular, se han estudiado distintos genes, como el gen p53 y el Rb, demostrándose que los tumores grandes y pobremente diferenciados, presentan una mutación del p53 y una disfunción en el Rb, lo cual se asocia con una progresión y metástasis del hepatocarcinoma (180-182). La proteína p73, que es un análogo del p53, induce apoptosis y, en el estudio de Tannappfel A. et al. (183), se demostró que la detección de este marcador se correlacionaba con mal pronóstico tumoral. Además, la reducción de la expresión de distintas proteínas, como la p27, se asocia con hepatocarcinomas en estados avanzados de la enfermedad (184).

En relación con el hepatocarcinoma fibrolamelar o de célula policlonal con un estroma fibroso, podemos decir que se considera como una entidad separada del hepatocarcinoma común (185). Esta variante del hepatocarcinoma se ve fundamentalmente en pacientes jóvenes (el 90% de estos pacientes tienen una edad menor de 35 años) sin cirrosis (186). En la anatomía patológica se caracterizan por

presentar tejido fibroso que tiende a coalescer para formar una cicatriz y típicamente tiene una disposición central. Este subtipo es poco frecuente en Asia y predomina, fundamentalmente, en varones en la zona de Japón (187). La AFP se detecta en raras ocasiones en células del tumor, y si aumenta su positividad en combinación con niveles elevados en suero, sugiere la presencia de áreas de hepatocarcinoma común (188). Con frecuencia se pueden observar calcificaciones en este tipo de tumores. El hepatocarcinoma fibrolamelar puro se asocia con mejor pronóstico que el hepatocarcinoma ordinario, ya que con frecuencia, presenta una lesión resecable quirúrgicamente y el componente fibroso ocasiona que tenga un menor crecimiento del tumor, lo cual conlleva a cirugías agresivas para el tratamiento del mismo (189, 190).

La mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma son varones entre 50 y 70 años y tienen positivos los marcadores tumorales en suero. Sin embargo, el hepatocarcinoma fibrolamelar suele presentarse en pacientes jóvenes con una media de edad de 27 años sin predominancia del sexo y aparece como una gran masa nítida con una cicatriz central y bandas de fibrosis entre el 71 y el 95 de los casos (13).

Otras características incluyen calcificaciones dentro del tejido cicatricial entre el 40 y el 68 % de los casos, raramente hemorragia, necrosis o grasa y, frecuentemente, presentan linfadenopatías supraabdominales hasta en el 65 % de los pacientes en el momento del diagnóstico.

El hepatocarcinoma de células claras está formado por hepatocitos malignos que contienen en su mayoría un citoplasma con acúmulos de glucógeno o lípidos (167). Estos tumores representan, aproximadamente, el 9% de los hepatocarcinomas en algunas series, aunque una pequeña proporción de este tipo de células forma parte del componente normal de los hepatocarcinomas ordinarios. No parece haber una clara evidencia que sugiera un comportamiento clínico diferente entre el hepatocarcinoma de células claras y el común (191).

El hepatocarcinoma esclerosante es una rara variedad del hepatocarcinoma que suele ocurrir en grupos de edad avanzada. Se asocia, frecuentemente, con hipercalcemia en los casos estudiados en Estados Unidos, pero no en los trabajos publicados en Japón (192). Radiológicamente, el tumor se ve como una masa bien definida y, debido a esa

esclerosis y a su aparente configuración glandular, puede ser difícil de diferenciar de un colangiocarcinoma o de una metástasis de un carcinoma (193).

La combinación de hepatocarcinoma y colangiocarcinoma es un subtipo raro, también denominado colangiohepatoma, colangioma y hepatocolangioma. Ambas entidades, pueden presentarse como tumores separados, como tumores contiguos o bien, lesiones únicas donde existen ambos fenotipos celulares. La combinación de ambos tumores, generalmente no suele asociarse con un componente pseudosarcomatoso (194).

El hepatocarcinoma sarcomatoso es una rara variedad de hepatocarcinoma que ocurre en menos del 4 % de los casos.

Hepatoblastoma

El hepatoblastoma es el tumor primario hepático más común en la infancia y adolescencia. La razón de sexo para el hepatoblastoma es, aproximadamente, 2:1 y, generalmente, se asocia con distintas anomalías congénitas, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Down, poliposis colónica familiar, malformaciones renales y cardíacas y nefroblastomas, entre otras (195, 196). No se conoce relación de este tipo tumoral con la cirrosis hepática. La detección de AFP en suero se encuentra elevada en prácticamente el 100 % de los pacientes.

Histológicamente, podemos diferenciar dos patrones de crecimiento principales: el epitelial y el mixto (epitelial-mesenquimal). El tipo epitelial es el más común y puede a su vez subdividirse, según la apariencia celular, en anaplásico, anaplásico mucoide, embrional, fetal y macrotrabecular y teratoide (197).

El hepatoblastoma expresa AFP en las células epiteliales, especialmente en la variante fetal y embrionaria. El tratamiento de elección para este tipo de tumores incluye la resección quirúrgica junto con quimioterapia o el trasplante hepático (198). El estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante. El subtipo fetal puro se asocia con un mejor pronóstico y el anaplásico y macrotrabecular tienen peor pronóstico. Los hepatoblastomas que se presentan en la adolescencia no presentan diferencias significativas en la media de supervivencia entre estos tumores y el hepatocarcinoma.

Los hepatoblastomas bien diferenciados se consideran parámetros de buen pronóstico (199).

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DE LOS TUMORES HEPÁTICOS

El diagnóstico de esta patología se basa principalmente en los estudios de imagen, La correcta detección y estadiaje del carcinoma hepatocelular es uno de los retos más difíciles en el diagnóstico de estos tumores, habida cuenta que estos pacientes presentan una enfermedad crónica del hígado. La mayoría de los hepatocarcinomas ocurren dentro de un hígado con una cirrosis previa y las anomalías difusas y focales que caracterizan al hígado cirrótico, con frecuencia dificultan la diferenciación del tumor por pruebas de imagen.

Para monitorizar un paciente con un hígado cirrótico, se usan una serie de parámetros clínicos y bioquímicos para observar la progresión de la cirrosis, como son análisis de sangre de la función hepática y marcadores tumorales, tales como la α -fetoproteína, y proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K o antagonistas (PIVKA II). La fibrosis hepática está presente en todos los hígados cirróticos, pero es poco frecuente que se visualice como una discreta estructura en los cortes seccionales de la imagen. La regeneración de nódulos en el hígado cirrótico pueden ser de tipo macronodular (típicamente en la hepatitis crónica B) y micronodular (más común en otras causas de cirrosis). Prácticamente la totalidad de las lesiones focales hepáticas detectadas por ecografía, en el seno de un hígado cirrótico, requieren una evaluación posterior por Tomografía axial computerizada (TAC) o bien por RMN, biopsia percutánea guiada por imagen, .

Sakamoto et al. (200) y otros investigadores japoneses (201) han propuesto que el hepatocarcinoma se desarrolla frecuentemente, a partir de nódulos de regeneración previos que sufren cambios metaplásicos o displásicos.

Desafortunadamente, los nódulos displásicos son difíciles de reconocer por técnicas de imagen y pueden tener características comunes con nódulos de regeneración o el hepatocarcinoma. En la práctica, es raro diagnosticar correctamente la presencia de nódulos displásicos por ecografía; de hecho, Bennett et al. solamente detectaron un 1,6

% de nódulos displásicos en hígados cirróticos por ultrasonidos .

La detección de cualquier masa tumoral depende de su tamaño y de la diferencia de contraste que se observe entre el tejido tumoral y el tejido hepático que lo rodea. La ultrasonografía se usa con frecuencia como método de screening en pacientes de alto riesgo y se repite a intervalos frecuentes. Un hepatocarcinoma de tamaño pequeño podría ser visto en la ecografía como una imagen hipoecogénica, hiperecogénica, e incluso isoecogénica. Por todo ello, nunca se diagnostica solo por ultrasonido, sino que de modo rutinario se realiza TAC y RMN previos a una biopsia percutánea, o angiografía.

En la mayoría de los centros, el TAC helicoidal es la técnica que se usa principalmente en la vigilancia del hígado cirrótico, permitiendo la detección y caracterización de la mayoría de masas hepáticas de más de 2 cm. de diámetro. Los grandes tumores son heterogéneos y con frecuencia multifocales, que frecuentemente obstruyen o invaden los conductos biliares intrahepáticos. Estos tumores son relativamente fáciles de detectar y clasificar mediante un TAC, pero no tienen tratamiento curativo y, como tales, presentan un fallo en las técnicas de despistaje.

La mayoría de los hepatocarcinomas, aunque sean de tamaño pequeño, desarrollan una importante circulación arterial a través de los vasos tumorales y son los que mejor se detectan mediante un angioTAC, como una imagen homogénea o bien como una masa hiperdensa ligeramente heterogénea con contraste.

Los hepatocarcinomas bien diferenciados contienen con frecuencia depósitos de grasa micro o macroscópicos, que proporcionan una imagen característica. Algunos hepatocarcinomas están rodeados parcial o completamente por una cápsula que puede ser fibrótica y visible como una imagen hipodensa en el TAC T1, pero puede llegar a ser una imagen hiperdensa en el TAC T2.

Las imágenes multifásicas que se obtienen después de la administración en bolo del contraste intravenoso que habitualmente es gadolinio, son esenciales para la evolución y evaluación del hepatocarcinoma por RMN o bien por TAC.

Los agentes de contraste específicos de hígado utilizados en RMN son útiles en la evaluación de masas dentro de hígados cirróticos. Un tipo de estos agentes (ferrumóxidos), son fagocitados por las células de Kupffer y acentúan las diferencias entre el tejido normal hepático y el tejido que carece de estas células. Sin embargo, los

hepatocarcinomas bien diferenciados, con frecuencia, contienen células de Kupffer y hepatocitos funcionales, con lo cual podrían no diagnosticarse como tumores (202).

La mayoría de los estudios afirman que la sensibilidad y especificidad para el TAC y RMN como método de despistaje supera el 90% para el diagnóstico del hepatocarcinoma, siendo menor con la ecografía.

La Asociación Europea para el estudio del hígado convocó un panel de expertos en hepatocarcinoma en Barcelona en septiembre de 2000 y publicaron sus recomendaciones en relación con la vigilancia y manejo del hepatocarcinoma (203). Ellos observaron que la prevalencia y las causas del hepatocarcinoma presentaban grandes variaciones a nivel mundial; sin embargo, destacaron como principal factor de riesgo la presencia de cirrosis. Tan pronto como la cirrosis se establece, el principal factor predictor del hepatocarcinoma es el género masculino y el incremento de los niveles de AFP. No obstante, hemos de destacar que la AFP no es un buen test de screening, porque se ha visto que la sensibilidad es del 39 al 64 %, la especificidad del 76 al 91 % y el valor predictivo positivo del 19 al 32% (204) . El panel de expertos de Barcelona recomendó los ultrasonidos como la principal herramienta para la vigilancia de este tipo de tumores, pero destacaron que el ultrasonido depende mucho de la pericia del radiólogo y requiere un entrenamiento específico para adquirir las habilidades necesarias para poder detectar precozmente un hepatocarcinoma. El grupo europeo recomendó que los ultrasonidos se deben repetir cada 6 meses junto con los niveles de AFP en suero. Si los niveles de AFP comienzan a elevarse o se detectan nódulos en el hígado por los ultrasonidos, ellos recomiendan hacer un TAC helicoidal o bien una RMN o angiografía para las sucesivas evaluaciones de estos pacientes.

Se estima que duplicar el tamaño de un hepatocarcinoma de menos de dos centímetros ocurre entre dos y doce meses, según distintos autores (205). El grupo de trabajo de Barcelona recomienda para tumores de menos de 3 cm. de diámetro una vigilancia cada 6 meses, mientras que los grupos japoneses son mucho más radicales, recomendando los niveles de AFP, medidas de PIVKA, o ambos cada 2 meses, ultrasonidos cada 3 meses y TAC o RMN cada 6 meses (206). Este protocolo de vigilancia se establece para pacientes con una cirrosis establecida; sin embargo, para pacientes con hepatitis crónica sin una cirrosis subyacente, el intervalo de tiempo de vigilancia se duplica para todos los parámetros. Murakami et al. (206) publicaron que en Japón este

protocolo de screening ha logrado la detección del 20 al 30% de nódulos de hepatocarcinoma de menos de 2 cm. de diámetro y del 50 al 60% en los nódulos tumorales mayores de 5 cm. de diámetro.

En Norteamérica los protocolos de despistaje no son tan exhaustivos, ya que la prevalencia de hepatocarcinoma es mucho menor que en Asia y Sur de Europa, pese al reciente incremento en la prevalencia de hepatitis crónica. En la mayor parte de Norteamérica, los ultrasonidos como herramienta de despistaje para el cáncer de hígado no es muy efectiva debido a que los médicos carecen de la experiencia necesaria para llevar a cabo un análisis detallado de los hígados cirróticos y de los nódulos hepáticos; además, la mayor parte de estos pacientes padecen una esteatosis hepática, dato limitante para el correcto uso del ultrasonido. La RMN se utiliza con menor frecuencia como test de screening de rutina, debido a la menor disponibilidad y el mayor coste y, por tanto, es menos aceptado por los pacientes norteamericanos debido a las características de su sistema sanitario (fundamentalmente privado). La mayoría de los pacientes en los que se desarrolla un hepatocarcinoma no están incluidos en ningún programa de screening, debido normalmente a que ellos desconocen que tienen una serie de características que les predisponen al cáncer hepático. De hecho, se estima que entre el 15 y el 43 % de los casos de hepatocarcinoma en Norteamérica, ocurre en pacientes sin evidencia de cirrosis (155). El TAC helicoidal continúa siendo el método fundamental de imagen para la detección y estadiaje del hepatocarcinoma en Norteamérica.

ASPECTOS TERAPEÚTICOS DE LOS TUMORES DEL HÍGADO

Los tumores hepáticos, primarios y metastáticos, se han convertido en un problema frecuente de salud pública. El carcinoma hepatocelular (HCC) es una de las neoplasias más comunes en el mundo, su incidencia en los últimos años ha aumentado significativamente asociada a la cirrosis. El HCC implica un reto terapéutico por múltiples razones: es un tumor altamente vascularizado, cuyo estándar de tratamiento es la resección quirúrgica; pero que en un alto número de casos se presenta en enfermos con una pobre reserva hepática lo cual dificulta aún más su manejo.

Actualmente existen diferentes modalidades terapéuticas, las cuales tienen cabida en la medida que el manejo de esta enfermedad implica un tratamiento individualizado por cirujanos con entrenamiento en cirugía hepática, en instituciones altamente especializadas con todos los recursos tecnológicos que se requieren para tratar adecuadamente estos pacientes.

Las opciones para el tratamiento de los tumores hepáticos depende de numerosas condiciones, como son el tamaño y número de las lesiones, la localización de las mismas, la extensión de la enfermedad, el estado general del paciente, , que limitan a casos muy específicos la posibilidad de resección quirúrgica, como una cura potencial de la enfermedad. Esto es, menos de un 10% de los pacientes diagnosticados, son candidatos a cirugía, en general, aquellos pacientes con hepatocarcinoma de tamaño inferior o igual a 5 cm. Existen algunas otras características adicionales que influyen en el pronóstico de la resección quirúrgica tales como localización del tumor, presencia de cápsula, ausencia de invasión vascular y la variante fibrolamelar.

Los únicos tratamientos actuales con fin potencialmente curativo son la resección hepática y el trasplante hepático, teniendo este último la ventaja de ser el que mejor margen tumoral produce (hepatectomía total), además de tratar la enfermedad hepática de base, en la mayoría de las ocasiones, la cirrosis. En algunos casos específicos la terapia de ablación por radiofrecuencia puede tener un fin potencialmente curativo. Los demás tipos de terapias se aplican con un objetivo paliativo.

La resección quirúrgica continúa siendo el estándar de oro en el tratamiento de los pacientes con HCC. Es indispensable una elaborada técnica quirúrgica, lo cual implica la utilización adecuada de la maniobra de Pringle (207) y el uso de las diferentes maniobras de control vascular (208) dependiendo del tipo de resección y localización del tumor.

La extensión de la resección hepática va a depender de la localización del tumor y de la reserva funcional del paciente. A su vez, la técnica quirúrgica está basada en los segmentos hepáticos que van a ser resecados (209). El “abordaje anterior” ha demostrado gran utilidad, sobre todo en tumores de gran tamaño (210).

La embolización de la vena porta tiene como objetivos la atrofia del lóbulo embolizado y la hipertrofia del lóbulo no embolizado con el fin de disminuir el riesgo de

fallo hepático en el postoperatorio de una resección hepática mayor. Debido al riesgo potencial de crecimiento tumoral del HCC se debe practicar embolización arterial del tumor de dos a tres semanas antes de la embolización de la vena porta (211).

En general se recomienda la embolización de la vena porta en pacientes con función hepática normal (sin ictericia y con una tasa de extracción a los 15 minutos de ICG(test para valorar la función hepática por medio del aclaramiento de verde de indocianina) menor de 10%) en quienes el remanente hepático esperado sea menor del 40%. También se utiliza en pacientes con disfunción hepática leve (ictericia o ICG de 10 a 19%) con remanente hepático esperado menor del 50%. No se recomienda en pacientes con disfunción hepática moderada o severa con ICG mayor del 20%. El objetivo de la embolización preoperatoria de la vena porta es el de mejorar la seguridad de los pacientes que van a ser sometidos a una resección hepática mayor debido a la atrofia del lóbulo homolateral y la hipertrofia del lóbulo contralateral que condicionan una disminución del riesgo de fallo hepático en el postoperatorio.

El trasplante o hepatectomía total ha sido estudiada en importantes centros de trasplante en el manejo de los pacientes con HCC.

En general se siguen los criterios de Milán para la selección de los pacientes, aunque en algunos centros se han extendido estos criterios.

Las ventajas que ofrece el trasplante hepático son: la resección completa del tumor con el mayor margen quirúrgico posible (hepatectomía total), concomitante con el tratamiento de la enfermedad de base en pacientes con reserva hepática inadecuada.

Es de primordial importancia la adecuada selección de los pacientes con HCC candidatos a trasplante.

Otros tratamientos. Debido al número creciente de pacientes que escapan a la posibilidad quirúrgica se ha presentado gran auge en el desarrollo de modalidades no resecables de ablación tumoral que han modificado el abordaje terapéutico logrando reducción en el tamaño de la masa tumoral, mejorando la calidad de vida o logrando que, aquellos que eran inoperables puedan convertirse en operables después de alguna de las modalidades terapéuticas que se describen a continuación:

Terapias de ablación

Existen varias modalidades de terapia de ablación, entre ellas: la inyección percutánea de etanol, la terapia de coagulación con microondas y la más utilizada actualmente, **la terapia de ablación con radiofrecuencia**. Su mecanismo de acción es la destrucción de las células tumorales por el aumento de la temperatura que produce la radiofrecuencia a través de una sonda especial con distintos electrodos que destruyen las células cancerosas.

Los resultados con la terapia de ablación con radiofrecuencia son ostensiblemente mejores que los que se obtenían en el pasado con la inyección percutánea de etanol, además de requerir de un número menor de sesiones, razón por la cual es el método más ampliamente utilizado en el momento actual.

La principal indicación para esta terapia son los pacientes con HCC no resecables confinados al hígado, lo cual puede deberse a la localización o al número de lesiones presentes en el paciente (212). También se utiliza en pacientes con alta comorbilidad que impide la resección. Otra de las indicaciones son los pacientes con una pobre reserva hepática que no permite una resección hepática mayor, pero que tienen una reserva hepática suficiente para ser candidatos para ablación por radiofrecuencia. Una indicación muy importante es como terapia puente en pacientes candidatos a trasplante. Hay que tener en cuenta que en pacientes con metástasis intrahepáticas o con varios HCC, es posible practicar, en el mismo acto quirúrgico, resección de la lesión principal y ablación del resto de las lesiones.

La tasa de ablación completa de la lesión está relacionada con la vía de abordaje y la experiencia del cirujano, lográndose los mejores resultados con la técnica abierta por laparotomía. La recurrencia va a depender básicamente de la experiencia del cirujano.

La inyección percutánea de alcohol se emplea frente a un tumor hepático (primario o secundario) en un estadio precoz cuando su tamaño es pequeño y no hay síntomas; junto a las terapias clásicas, la alcoholización percutánea se ha convertido en una alternativa terapéutica reconocida desde 1986. El alcohol penetra en las células por difusión; provocando de inmediato necrosis por coagulación y más tarde fibrosis; la destrucción de los vasos pequeños provoca trombosis. Estos fenómenos se deben a la deshidratación celular y a la desnaturalización de las proteínas. Estos efectos se

confirman mediante estudio anatomopatológico de los tumores alcoholizados y resecados posteriormente.

Además, el efecto citolítico y trombosante del alcohol desempeña un papel hemostático y previene la siembra tumoral mediante el reflujo del alcohol que aparece a lo largo del trayecto de la aguja de punción inmediatamente después de retirarla. La alcoholización percutánea se utiliza esencialmente para tratar los carcinomas hepatocelulares en el curso de las cirrosis y con menor frecuencia las metástasis y los macronódulos de regeneración.

En el HCC es mucho más fácil aplicar la terapia percutánea de alcohol que en las metástasis debido a su hipervascularización y a su consistencia. El tejido del HCC es blando, mientras que el hígado cirrótico adyacente es duro, de manera que el alcohol difunde con facilidad en el tumor. La alcoholización debería proponerse como uno de los primeros tratamientos a realizar en los HCC de diámetro menor a 5 cm. Esta terapia es preferible a la cirugía sobre todo en aquellos casos de lesiones profundas donde es necesario resecar obligatoriamente parte del parénquima; en caso de intervención quirúrgica difícil en formas infiltrantes y poco diferenciadas; en la enfermedad con riesgo (edad avanzada o cirrosis de estadio CHILD B o C) o cuando la alfafetoproteína está muy elevada (213).

La quimioembolización transarterial (TACE) es la oclusión y reducción del abastecimiento sanguíneo con quimioterapia que ayuda a reducir el tamaño de los tumores. Es un tratamiento local no curativo y está indicada en estadios iniciales no subsidiarios de cirugía, trasplante o ablación por radiofrecuencia. Esta técnica también puede ser utilizada como paso intermedio al trasplante. Una condición *sine qua non* para poder utilizar este recurso es la permeabilidad de la vena porta puesto que, la trombosis venosa portal además de la trombocitopenia y la insuficiencia hepática pueden contraindicar esta técnica.

La media de supervivencia de los enfermos que respondieron al tratamiento combinado de esta terapia con la de ablación por radiofrecuencia ha sido mayor, que la de aquellos tratados solo con TACE (214).

Tratamientos con radiaciones ionizantes

Irradiación hepática selectiva mediante microesferas radiactivas

En la actualidad se ha iniciado un nuevo procedimiento para el tratamiento de tumores hepáticos. Se trata de la irradiación hepática mediante microesferas radiactivas, que consiste en inyectar unas esferas de muy pocas micras de tamaño en la arteria hepática, desde donde se dirigen preferentemente a la zona tumoral. Allí se quedan alojadas y emiten radiación, lo que daña las células tumorales. El tratamiento es complejo y precisa de la colaboración estrecha de los departamentos de Medicina Nuclear, Radiología Convencional e Intervencionista, Hepatología y Oncología.

Este nuevo procedimiento terapéutico se caracteriza por radiar directamente los tumores, respetando el hígado sano. Las microesferas están marcadas con Itrio y transmiten la radiación al implantarse en la zona tumoral. Sus efectos son valorables en el plazo de un mes (214). El tratamiento de los tumores hepáticos mediante microesferas radiactivas tiene la ventaja de que no es un procedimiento exclusivo. Se puede administrar en combinación con la quimioterapia, en aquellos tumores que sean sensibles a este tratamiento. Además, se tolera bien, no requiere grandes ingresos hospitalarios, y tiene un perfil de toxicidad muy bajo. La irradiación hepática selectiva supone una alternativa eficaz para aquellos casos en lo que el hígado aloja varios tumores y no pueden ser extirpados. Esta técnica no sustituye a la cirugía sino que aporta la posibilidad de tratamiento a situaciones que hasta ahora no tenían ninguna opción terapéutica.

Terapia por captura de neutrones de boro.

En esta técnica, los átomos de boro se unen al aminoácido fenilalanina y se inyectan al paciente. El crecimiento rápido de los tumores, hace que sus células absorban más compuesto que las células normales. Entre dos y cuatro horas después de administrar el compuesto un haz de neutrones de baja energía se dirige al órgano, dividiendo el boro en partículas de alta energía capaces de destruir las células cancerígenas. (215).

Quimioterapia

La quimioterapia sistémica tiene una utilidad muy limitada en el manejo de los pacientes con HCC. El índice de respuesta es muy pobre, alrededor del 25%.

Usualmente se indica en los pacientes con invasión o trombo vascular; y en los pacientes con metástasis. Actualmente se utiliza en los pacientes a quienes no puede ofrecerse otra modalidad terapéutica, pero idealmente debería utilizarse en pacientes con enfermedad avanzada en protocolos de estudio de nuevos agentes quimioterapéuticos (216).

Nuevas opciones terapéuticas.

Una de las principales razones para el alto índice de mortalidad en los pacientes que presentan un hepatocarcinoma es la carencia de opciones terapéuticas efectivas, especialmente para los casos de enfermedad avanzada.

Es sabido que los cánceres en humanos se presentan con mayor frecuencia en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia y con edad avanzada (217), de ahí que se investigue en inmunoterapia para el tratamiento del cáncer.

Las **vacunas** como terapia frente al cáncer en desarrollo en el momento actual, están enfocadas hacia el uso de células dendríticas, que son las células presentadoras de antígeno más potentes, e inician y mantienen la respuesta inmune primaria en contacto con distintos antígenos (218). Inducen la inmunidad humoral y celular e incluso activan las células natural killer provocando una respuesta tumor específica (219). Debido a estas características los investigadores han establecido la hipótesis de que las células dendríticas podrían ser efectivas en la prevención de la carcinogénesis, inmunizando a los pacientes frente a sus propios cánceres(220).

El hepatocarcinoma es uno de los principales tumores malignos en algunas regiones del mundo (221), afectando fundamentalmente zonas del este asiático, especialmente China, África central y algunos países del oeste africano.

En recientes investigaciones se ha visto que los pacientes con hepatocarcinoma tienen disfunciones de la inmunidad, incluyendo afectación de la respuesta inmune innata y adaptativa (222). Nakamoto y colaboradores (223) publicaron que en estos pacientes el número de células dendríticas había disminuido o bien presentaban una

función suprimida. Además, se ha visto que la función de las células dendríticas podría estar reducida en pacientes con hepatocarcinoma que presentan infección del virus de la hepatitis B o C (224). De hecho se cree que esta supresión podría permitir el crecimiento del tumor o bien ser el propio tumor el que produciría la disminución de la función de las células dendríticas.

En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios, como el trabajo publicado por Andrew Ladhams et al (222) e Iwashita et al (225), en los que se han usado la infusión autóloga de dichas células a través de los ganglios linfáticos inguinales, sobre pacientes con hepatocarcinomas irresecables con cierto éxito.

La administración de células dendríticas directamente sobre los nódulos tumorales de hepatocarcinoma, a través de guías de ultrasonografía, se ha empleado recientemente como inmunoterapia frente a este tipo de tumores. Este tratamiento es muy bien tolerado por los pacientes y generalmente se aplica tras 48 horas de aplicación de terapia ablativa con etanol (226).

En los últimos años se ha estudiado las características clínicas de los tumores primarios del hígado en relación con la hipervascularización y su alta densidad microvascular que se ha asociado con un mal pronóstico, originándose líneas de investigación con **fármacos inhibidores del crecimiento vascular** para el tratamiento del hepatocarcinoma (227).

El factor de necrosis vascular alfa (TNF), descubierto en 1975 por Carswell y colaboradores (228), ha mostrado una poderosa actividad antivascular, la cual es mediada fundamentalmente por apoptosis de células endoteliales asociadas al tumor.

El trabajo realizado por Lejeune et al. publicaba que la distribución locoregional de TNF junto con quimioterapia inducía respuesta elevada en pacientes con tumores en estadio avanzado de la enfermedad e incluso la regresión de metástasis de tumores primarios de hígado (229). En el estudio italiano multicéntrico fase II realizado por Santoro et al. (230) aplicando NGR-hTNF (factor de necrosis tumoral alfa que se fusiona con el péptido arginina-glicina-asparagina que se une selectivamente a una aminopeptidasa N que se sobreexpresa en vasos sanguíneos tumorales) en pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio avanzado fue bien tolerado y un índice de respuesta del 7%.

Los inhibidores de la multikinasa oral de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular retrasan la progresión del tumor y mejoran la supervivencia debido a su potencial antiangiogénico y son una de las opciones terapéuticas que se están usando en estos momentos en casos de enfermedad avanzada. (231) (232).

Científicos de la Universidad de Navarra han conseguido identificar dos moléculas (sFRP1-FC y WIF1-Fc) que impiden el crecimiento de los tumores hepáticos bloqueando la acción biológica del WNT , proteína que produce el tejido tumoral que estimula la proliferación de las células cancerosas a través de la activación del factor beta-catenina, abriéndose así una nueva línea de investigación.

Por otro lado, en relación a las nuevas terapias uno de los tratamientos desarrollados en Taiwán para el carcinoma hepatocelular avanzado, es el tratamiento con un fármaco inhibidor de la arginina. La arginina es un aminoácido no esencial sintetizado a través del ciclo de la urea y es bien conocido que las células tumorales necesitan arginina para su crecimiento, mientras que las células sanas, derivadas del hígado, riñón y testículo, se ha visto que pueden desarrollarse en un medio libre de arginina; de ahí, que la depleción de la circulación de arginina podría utilizarse como un potente agente anticancerígeno. Se realizó un primer estudio en fase I en el año 2004 (233), tratando a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma irresecable con pegilato arginina deaminasa (ADI-PEG 20). Se observó que no presentaba una toxicidad significativa y mantenía la depleción de arginina durante al menos tres meses. A raíz de este estudio se iniciaron dos estudios con éste fármaco en fase II, uno en población asiática y otro en población caucásica. En la población asiática (234) se aplicó sobre pacientes con hepatocarcinoma en estadio avanzado y en el 87 % de ellos habían fracasado al menos una modalidad terapéutica, incluyendo la terapia sistémica en el 43% de los casos. El artículo revela que con este tratamiento, en un 31% de los casos se logró estabilizar la enfermedad, presentando una respuesta completa o parcial. Sin embargo, en el estudio de raza caucásica (235) se observó una mejor respuesta al tratamiento, presentando en el 63% de los casos una estabilidad en la enfermedad. Estas discrepancias pueden ser atribuidas a que en ésta población solo el 1,3 % de los casos presentó un fracaso en el tratamiento sistémico previo, frente a un 43 % de la población asiática.

En los últimos años se han publicado trabajos donde se determina que niveles bajos de arginina en sangre periférica, puede resultar ser un potente agente antiangiogénico por la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, alterando así la supervivencia de las células tumorales e induciendo a la autofagocitosis (236, 237). Estos pueden ser considerados como mecanismos adicionales a la acción del ADI-PEG 20.

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de hígado en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables del cáncer de hígado recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) y de las modificadas por nosotros.
3. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de hígado mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
4. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.
5. Cuantificar el peso de las variables en la muerte por cáncer hepático.

SUJETOS Y MÉTODOS

SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER

La población estudiada procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) (238).

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas establecidas de la confidencialidad vigentes en la legislación actual (239, 240).

El Registro Central de Tumores de la Comunidad Autónoma de Madrid recoge de SIDC y procesa la información que le llega de los distintos hospitales públicos incluidos en el programa.

Muchos de estos hospitales son universitarios, y por tanto con capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran; asimismo están incluidos todos los hospitales de referencia de las Áreas de Salud de la Comunidad de Madrid.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

- Archivos de historias clínicas.
- Anatomía patológica.
- Admisión de enfermos.
- Informes médicos del alta.
- Comité de Tumores.
- Servicios de Oncología (médica y radioterápica).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y control de calidad.

La aplicación de la gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala. La aplicación se orienta al estudio y control de la calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código indicado por el 5º dígito según la Clasificación Internacional de Enfermedades para oncología tercera edición (CIEO-3) sea igual o superior a un 2 (241).

En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE HÍGADO

Consta de 1341 pacientes diagnosticados de cáncer de hígado en el periodo que comprende desde el 1 del enero de 1991 al 31 diciembre de 2008, lo que supone 18 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de hígado es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003, citada previamente.

En esta clasificación el cáncer de hígado se codifica con el código C22.0, incluye todo el hígado y vías biliares intrahepáticas y excluye la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos.

En esta base de datos se recogen un total de 1341 pacientes de los cuales, 992 son varones y el resto 349 mujeres.

VARIABLES UTILIZADAS

VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente. Estos datos, no han estado disponibles en el desarrollo de este trabajo para mantener la confidencialidad de los pacientes

Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos sí están disponibles:

1. **Sexo.** Hombre o Mujer. Se decidió eliminar un caso de un transexual ya que generaba mucha distorsión en el análisis de los resultados.
2. **Edad en el momento del diagnóstico.**
3. **Código de la institución del hospital de procedencia.**
4. **Zona Sanitaria.**
5. **Municipio de procedencia del paciente.**

DATOS DEL DIAGNÓSTICO

6. **Fecha del primer diagnóstico.**

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, aunque incluso no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior, o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de control para el seguimiento.

7. **Diagnóstico y tratamiento en otro centro.**

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- No.
- Diagnosticado pero no tratado.
- Diagnosticado y tratado en otro centro.
- Sin información.

8. **Base del diagnóstico del cáncer en otro centro**

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral en un centro no subsidiario del SIDC.

- No.
- Clínica solamente.
- Investigaciones clínicas.
- Cirugía exploratoria.

- Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.
- Citología.
- Histología.
- Desconocido.

9. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.

10. Fuente de la información.

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- Admisión.
- Anatomía Patológica.
- Otros servicios.
- Archivo.
- Oncología.
- Otros.
- Desconocido.

11. Bases del diagnóstico del centro que informa

Se codifica igual que en la variable 8 pero añade:

- Diagnosticado por histología/citología en otro centro
- Histología
- Autopsia
- Desconocido

DATOS DEL TUMOR

12. Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIEO-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003) (241).

Los códigos topográficos de la CIEO-3 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de “*Sine Altero Inscriptio*ne” (latín: sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de hígado se codifica C22.0

13. Relación con otros tumores.

Informa sobre la relación con el resto de las neoplasias del organismo.

14. Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor, considerándose /0 para los tumores benignos, /3 para los tumores malignos y /1 para los tumores de comportamiento incierto.

En el caso del hígado, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías más frecuentes representadas en nuestra casuística:

800 Neoplasias SAI.

8000/3 Neoplasia maligna.

8010/3 Carcinoma SAI.

8012/3 Carcinoma de células largas

8020/3 Carcinoma indiferenciado.

805-808 Neoplasia de células escamosas

8070/3 Carcinoma de células escamosas SAI

8071/3 Carcinoma de células escamosas queratinizadas SAI

814-838 Adenomas y adenocarcinomas.

8140/3 Adenocarcinoma SAI.

8150/3 Carcinoma de células de los islotes

8160/3 Colangiocarcinoma

8161/3 Cistoadenocarcinoma del conducto biliar

8170/3 Carcinoma hepatocelular SAI

8172/3 Carcinoma escirro hepatocelular

8174/3 Carcinoma hepatocelular de célula clara

- 8180/3 Carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma combinado
- 8260/3 Adenocarcinoma papilar SAI
- 844-849 Neoplasias císticas mucinosas y serosas.
 - 8440/3 Cistoadenocarcinoma SAI
 - 8481/3 Adenocarcinoma productor de mucina
 - 8490/3 Carcinoma de células en anillo de sello
- 880 Tumores de tejidos blandos y sarcomas SAI
 - 8800/3 Sarcoma SAI
- 893-899 Neoplasias complejas mixtas y del estroma
 - 8970/3 Hepatoblastoma
 - 8991/3 Sarcoma embrionario
- 912-916 Tumores de vasos sanguíneos
 - 9120/3 Hemangiosarcoma
 - 9130/1 Hemangioendotelioma SAI
 - 9130/3 Hemangioendotelioma maligno
- 917 Tumores de vasos linfáticos
 - 9170/3 Linfangiosarcoma

15. Extensión tumoral.

El grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar al determinado por el SEER y el KCR (Kentucky Cancer Registry). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1 In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen.
Independientemente del T, el N=0.
- 4 Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos.
Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El N=1.
- 6 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”.
Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más

allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos. Independientemente del T y del N, M=1.

- 9 Desconocido. No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

En nuestro caso hemos modificado esta variable en el sentido de unir la extensión tumoral “in situ” con la de localizado, quedando la variable por consenso dividida en: in situ/localizado, regional, diseminado y desconocido.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (Internacional Union Against Cancer) (242).

16. Tumores primarios múltiples.

Se define como la presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo, siguiendo los criterios de la IARC (243) que especifican:

1. La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
2. Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
3. Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:
 - 3.1 Igual localización pero diferente histología.
 - 3.2 Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos)
 - 3.3 Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No.
- 1 Sí, verdadero.
- 2 Segundo tumor clínico.
- 3 Dudoso.
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

DATOS DEL TRATAMIENTO.

17. Fecha de inicio del tratamiento en el centro que informa.**18. Tratamiento en el centro que informa.**

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 0 Sin tratamiento.
- 1 Cirugía.
- 2 Radioterapia.
- 3 Trasplante de Médula Ósea (TMO).
- 4 Quimioterapia.
- 5 Hormonoterapia.
- 6 Inmunoterapia.
- 7 Tratamiento paliativo o asintomático.
- 8 Otras terapias.
- 9 Desconocido o sin información.

19. Fecha del primer tratamiento en otro centro**20. Evolución.**

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 8 Sin información.
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

21. Fecha de la muerte.

22. Causa de muerte respecto al tumor.

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, porque nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 0 Vivo, no aplicable.
- 1 Progresión tumoral.
- 2 Complicaciones clínicas.
- 4 No relacionada con el tumor.
- 9 Sin información.

23. Codificación internacional de la causa de la muerte. CIE-9 (244).

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena (CIE-9).

24. Fecha del último contacto.

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte. Es indispensable para el análisis de supervivencia.

25. Supervivencia.

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

26. Status vital.

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido.
- 3 Sin información.

VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1. Edad.

Se han realizado dos variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión.

“Edad en grupos de cinco años”

De este modo se consiguen grupos representativos y se facilita su estudio estadístico siguiendo el modelo de los informes del SEER, programa del NCI de Estados Unidos (245): Menores de 5, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 y más años.

“Edad agrupada menores de 65 años y 65 y más años”.

Determinada por la edad media de nuestra serie de cáncer de hígado.

2. Histología.

La variable histología que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en 7 grupos histológicos.

“Histología por grupos de interés”.

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos, ya que en un principio teníamos 1425 casos y al centrar nuestro trabajo en el cáncer primario de hígado fue necesario eliminar los registros que podían enmascarar los resultados al no ser tumores primarios de hígado (carcinomatosis...), al igual que los registros que carecían de fecha de tratamiento puesto que uno de nuestros objetivos era la demora, quedando la base depurada con 1341 sujetos.

En base a ésto y para poder analizar la histología del cáncer de hígado y su asociación con otras variables, hemos establecido los siguientes grupos histológicos:

1. Neoplasia maligna SAI
2. Carcinomas epidermoides de hígado
3. Adenocarcinomas hepáticos.

4. Colangiocarcinomas
5. Hepatocarcinoma
6. Hepatoblastoma
7. Sarcomas

3. Nº de diagnósticos por quinquenios.

El tiempo total del estudio se analizó en quinquenios para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1990-94, 1995-1999, 2000-04, 2005-08, quedando este último quinquenio reducido a 4 años al no tener más datos.

4. Localización anatómica del tumor.

La base de datos fue depurada de modo tal que sólo permanecieran en la misma las neoplasias hepáticas propiamente dichas.

5. Extensión tumoral.

Se ha agrupado la variable in situ junto con localizado, quedando así la extensión tumoral dividida en:

- In situ/localizado
- Regional
- Diseminado
- Desconocido

6. Referentes al tratamiento.

Se agruparon en siete gestos terapéuticos, considerando el elevado número de los mismos que vienen recogidos en la base de datos.

1. Sin tratamiento
2. Cirugía
3. Tratamientos paliativos
4. Quimioterapia
5. Cirugía más otros tratamientos
6. Otros tratamiento
7. Desconocido

7. Demora en el comienzo del tratamiento.

El retaso en el tratamiento es la diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha del inicio de tratamiento.

Para analizar la demora en el tratamiento se realizó una variable agrupando “**demora menor o mayor o igual a 40 días**”, agrupando por criterios estadísticos:

- 1 Menos de 40 días.
- 2 ≥ 40 días.

Este punto de corte se ha establecido en base a un consenso previo, al igual que han realizado otros investigadores empleando, al igual que nosotros, la misma metodología y procedencia de los datos (SICD) (Domínguez Gordillo, García Macarrón, Romera Garrido, García Rosado, Cabrera Cabrera, Espinosa Urbina, López Figueras y Rodríguez Arrevola) (246-253).

8. Causa de muerte respecto al tumor.

Para el estudio de las causas de muerte y su asociación con otras variables se excluyeron los casos recogidos como sin información (desconocemos si está vivo o muerto).

- 10 Vivo.
- 11 Progresión tumoral.
- 12 Complicaciones clínicas.
- 13 No relacionada con el tumor.

9. Status vital.

Para el estudio de supervivencia solo se tuvieron en cuenta los sujetos fallecidos por progresión del tumor.

1. Vivo.
2. Fallecido por progresión tumoral.

10. Mortalidad prematura.

Estudia la mortalidad posterior al diagnóstico. Se calcula con los casos cuya fecha de fallecimiento sea igual o anterior a los 30 días posteriores a la fecha del diagnóstico.

En resumidas cuentas, sólo emplearemos aquellas variables que nos parezcan relevantes y de las que dispongamos información completa.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA.) (254)

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso (255).

Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones (255).

La significación se consideró a nivel de $p \leq 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite (256).

El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos(257).

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante los métodos de Log Rank test, Breslow y Tarone-Ware. Los niveles de significación utilizados fueron de $p \leq 0,05$ (257, 258).

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer, con la de otro individuo sin cáncer.

ANÁLISIS DE COX

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (259, 260).

El modelo de Cox que en todos nuestros trabajos se han usado para patologías crónicas también se ha usado para patologías infecciosas y declarables como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (261).

Tanto las variables continuas como las categóricas fueron transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero (262, 263).

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $<0,05$; no obstante hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo (264).

Se han construido una serie de modelos, en los que, en un principio se tomaron todas aquellas variables que presentaron un nivel de significación; posteriormente se construyeron otros modelos en los que ya no figuraban aquellas variables que en los anteriores habían perdido la significación.

Se ha construido un modelo con especial referencia a los tratamientos quirúrgicos.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

Este método es muy preciso pero a la vez tedioso, ya que la estabilidad del modelo se puede afectar por diferencias muy pequeñas (un límite inferior del intervalo de confianza rodando la unidad en el que hemos construido con respecto al anterior)

Ante estas situaciones ha de prevalecer la plausibilidad biológica del evento (243, 265-267).

Esta metodología se emplea con bastante frecuencia a la hora de abordar la problemática de la supervivencia desde hace relativamente poco tiempo (268).

REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para realizar la regresión logística, el soporte informático permitió realizar tantos modelos “individuales” como variables predictivas teníamos y un modelo “global” que incluyó todas.

Con aquellas variables que bien en los modelos individuales, bien en el modelo global mostraron la mínima significación requerida ($p < 0.05$), se construyó un modelo “inicial” (269).

Sobre éste último se realizó un “Stepwise”, es decir, añadir a dicho modelo las variables que inicialmente se excluyeron y excluir una a una las que lo conforman.

Posteriormente, se compararon los distintos modelos obtenidos en el Stepwise con nuestro modelo inicial, a fin de determinar si existía algún nuevo modelo que a la vista de los resultados, pudieran describir la respuesta más satisfactoriamente.

Tras realizar las posibles interacciones se obtiene un modelo “final” (264, 270-272)

Los estadísticos $W = \text{Wald}$ y G se tomaron de acuerdo a Hosmer-Lemeshow (273, 274). El estadístico de Wald nos traduce si la curva se distribuye como una normal y nace de dividir los distintos coeficientes beta entre sus correspondientes errores Standard. La comparación de los diferentes modelos se efectúa por medio del likelihood ratio (G), no siendo más que un test de verosimilitud, quien nos efectúa una distribución de chi cuadrado, ahora sólo nos queda comprobar si el valor de “p” es igual, mayor o menor de 0.05 . El nivel de significación para las interacciones fue de 0.20.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE HÍGADO EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población analizada ha sido de 1341 personas diagnosticadas de cáncer de hígado según fecha de entrada en el registro, entre 1 de Enero del 1990 y el 31 de diciembre de 2008 (19 años)) recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid (CAM), o Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la CAM (SIDC).

La frecuencia de pacientes diagnosticados por quinquenios aumenta claramente en el segundo y tercer quinquenio (Gráfico4).

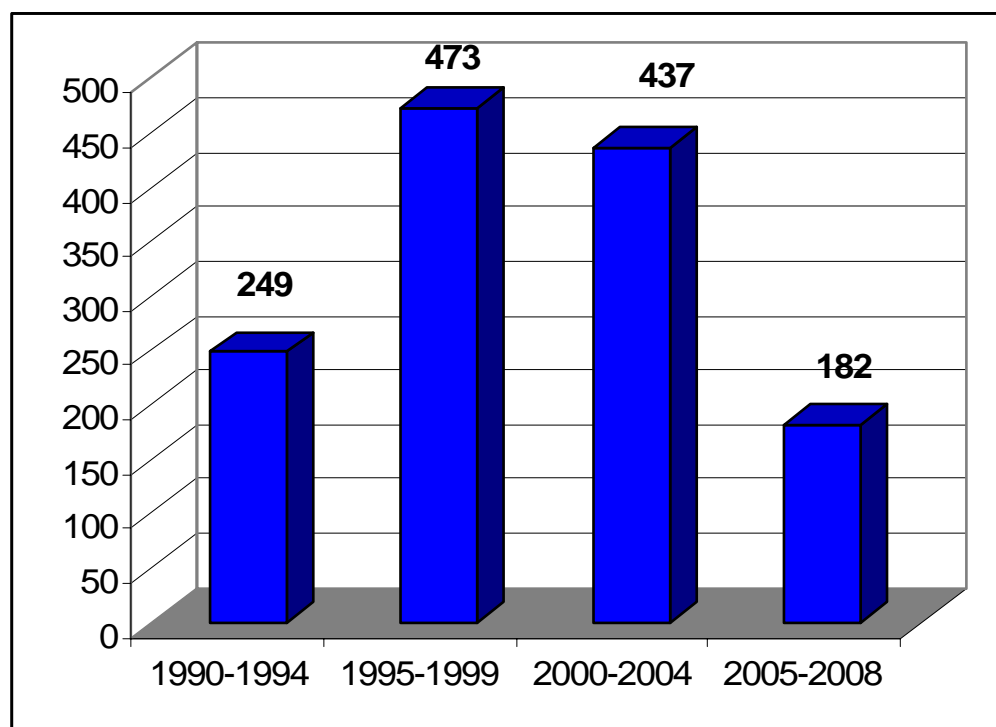


GRÁFICO 3. FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER DE HÍGADO POR QUIQUENIOS

EDAD

La edad media encontrada en nuestra población al diagnóstico fue de 65,25 años (σ de 14,61). La edad mínima se presentó en pacientes menores de 1 año y la máxima en pacientes de 95 años.

En la distribución por grupos de edad, se observa según la clasificación NCDB, que los casos se han centralizado en torno a los grupos etarios de 55 a 85, disminuyendo de un modo sensible entre los de 85 y más años.

El grupo con mayor número de casos corresponde al grupo etario de 70-74 años (251 casos, 18,7% del total) seguido del grupo de 65-69 (244 casos, 18,2%) (Gráfico 5).



GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD SEGÚN CLASIFICACIÓN NCDB

Si agrupamos la edad en función de la edad media de nuestra serie en < 65 años y en 65 y más, observamos que el grueso de población donde se diagnostica cáncer de hígado pertenece al segundo grupo con una frecuencia de 818 casos (61%) vs. 523 casos de < 65 años (39%).

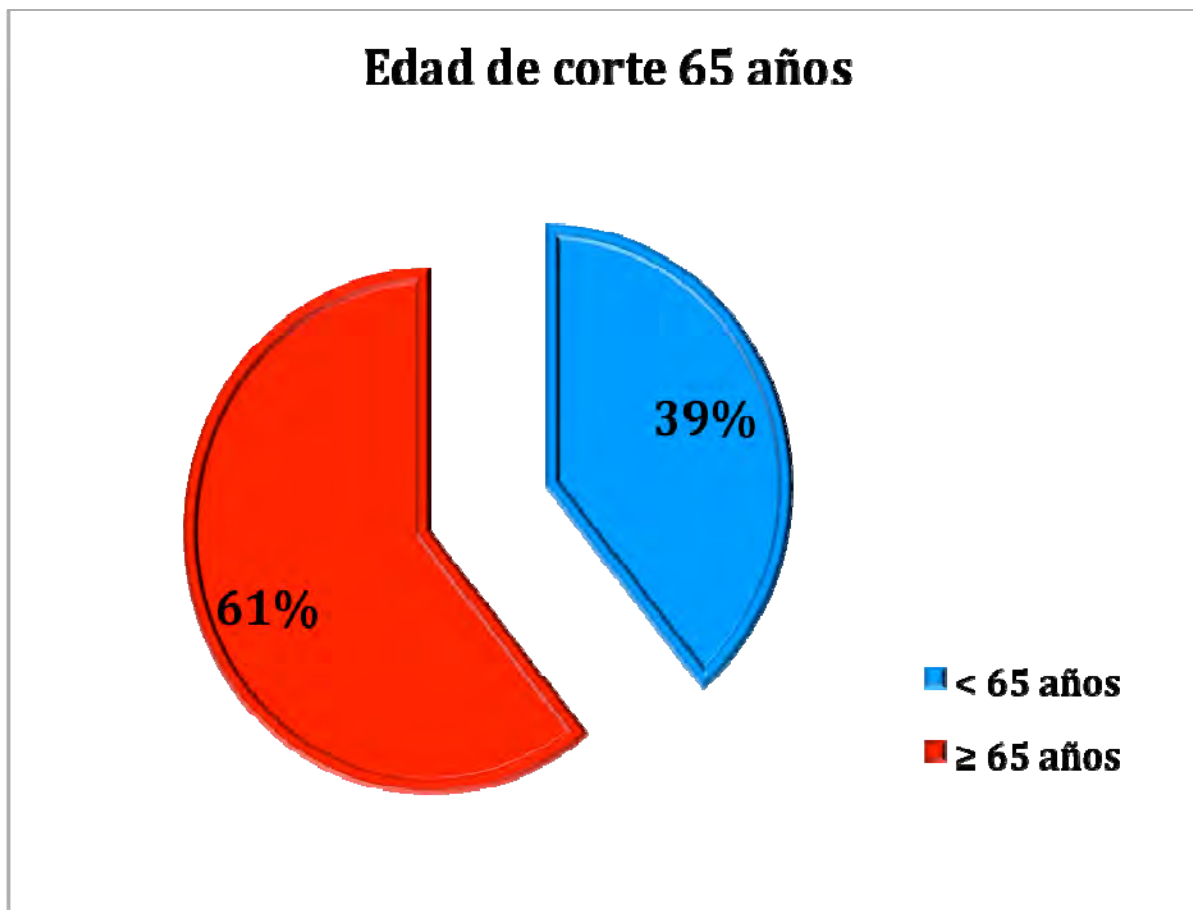


GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA POR GRUPOS DE EDAD

SEXO

La razón de sexo encontrada ha sido de 2,84. Las diferencias encontradas por sexos son ostensibles, 74% vs. 26% para hombres y mujeres respectivamente, resultando mucho más frecuente este tipo de tumores en el sexo masculino.

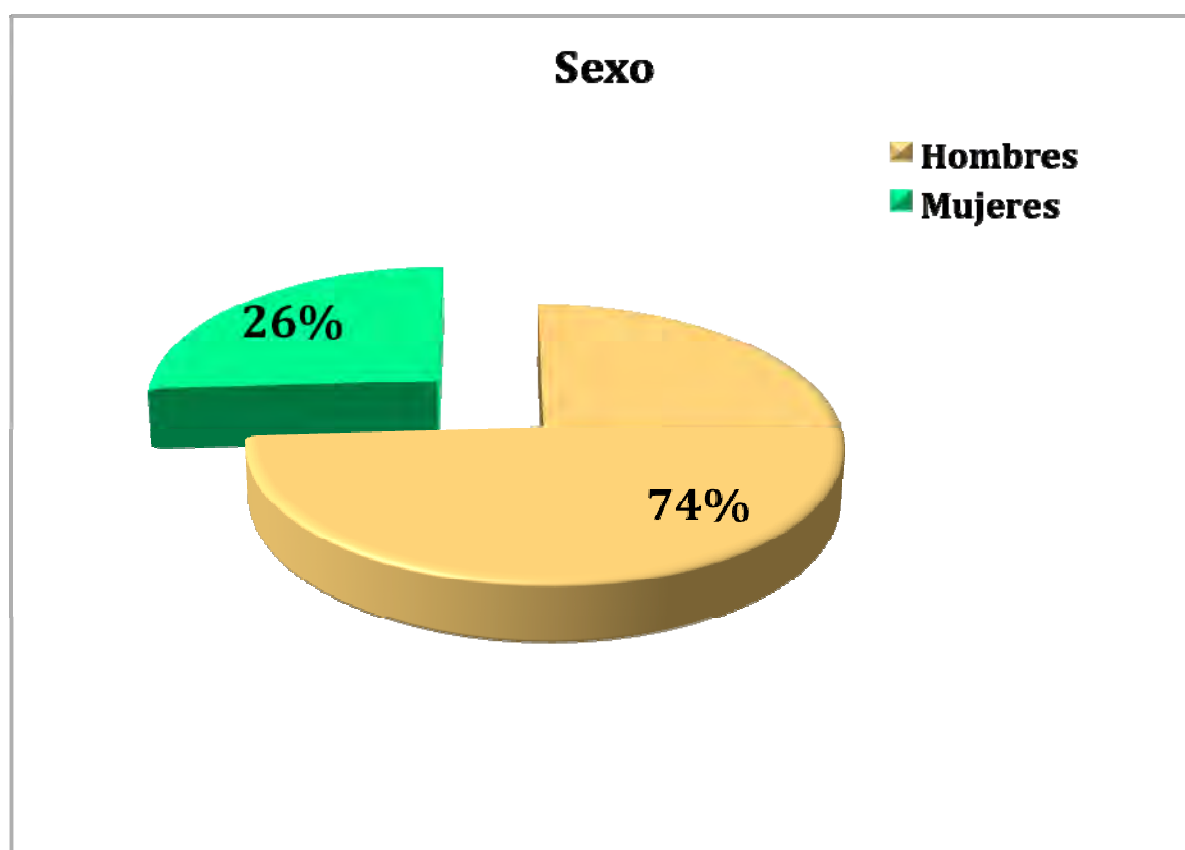


GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA POR SEXO

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Nuestra distribución histológica se presenta del siguiente modo:

Tipo Histológico	Frecuencia
Neoplasia maligna	36
Carcinoma, SAI	16
Large cell Carcinoma, SAI	2
Carcinoma indiferenciado, SAI	8
Carcinoma de células escamoso, SAI	1
Carcinoma de células escamoso, keratinizada SAI	1
Adenocarcinoma SAI	45
Carcinoma de células del islote	2
Colangiocarcinoma	32
Cistoadenocarcinoma conducto biliar	1
Carcinoma hepatocelular, SAI	915
Carcinoma hepatocelular, escurro	1
Carcinoma hepatocelular tipo célula clara	1
Carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma combinados	4
Adenocarcinoma papilar, SAI	1
Cistoadenocarcinoma, SAI	1
Adenocarcinoma productor de mucina	1
Carcinoma de células en anillo de sello	1
Sarcoma, SAI	1
Hepatoblastoma	28
Sarcoma embrionario	2
Hemangiosarcoma	1
Hemangioendotelioma, SAI	1
Hemangioendotelioma maligno, SAI	3
linfangiosarcoma	1
Neoplasia maligna	235
Total	1341

A la vista de estos resultados y como se ha explicitado en sujetos y métodos, nos ha parecido mucho más coherente agrupar las diferentes histologías, habiéndose obtenido los resultados siguientes:

Neoplasia maligna SAI, Carcinomas epidermoides de hígado, Adenocarcinomas hepáticos, Colangiocarcinomas, Hepatocarcinoma, Hepatoblastoma y Sarcomas.

Atendiendo a esta clasificación, en nuestra serie, son los hepatocarcinomas los más frecuentes con un total de 921 casos.

El segundo en frecuencia es el grupo de neoplasia maligna SAI con 271 casos. El resto de tumores se han presentado con las frecuencias que podemos ver en la Tabla 1

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE HÍGADO POR GRUPOS HISTOLÓGICOS

	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasia maligna, SAI	271	20,2%
Carcinoma epidermoide	30	2,2%
Adenocarcinoma	49	3,7%
Colangiocarcinoma	33	2,5%
Hepatocarcinoma	921	68,7%
Hepatoblastoma	28	2,1%
Sarcoma	9	0,7%
Total	1341	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL.

Al diagnóstico el 69,6% de los casos (933 pacientes) presentaban el tumor localizado, el 11% presentaban una afectación regional (148 casos) y solo un 16,3% (219 casos) en el momento del diagnóstico presentaban una diseminación del tumor. (Gráfico 8).

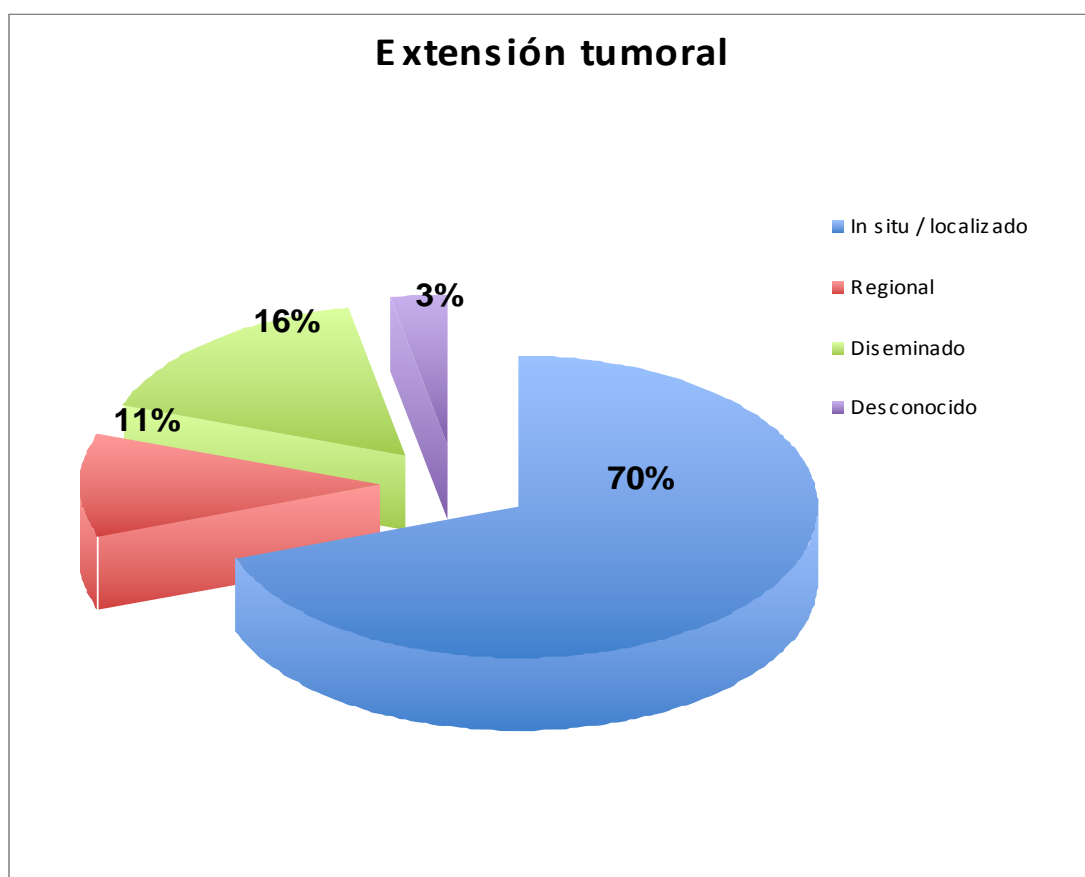


GRÁFICO 7. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE HÍGADO POR EXTENSIÓN TUMORAL

DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico al tratamiento en nuestra población ha sido de 36,26 días. En nuestro estudio se ha acordado por consenso establecer una demora para inicio de tratamiento de 0-39 días y mayor igual a 40 días.

En nuestra serie el 63,7% se tratan antes de los 40 días y el 36,3% se tratan después de 40 días desde el diagnóstico.

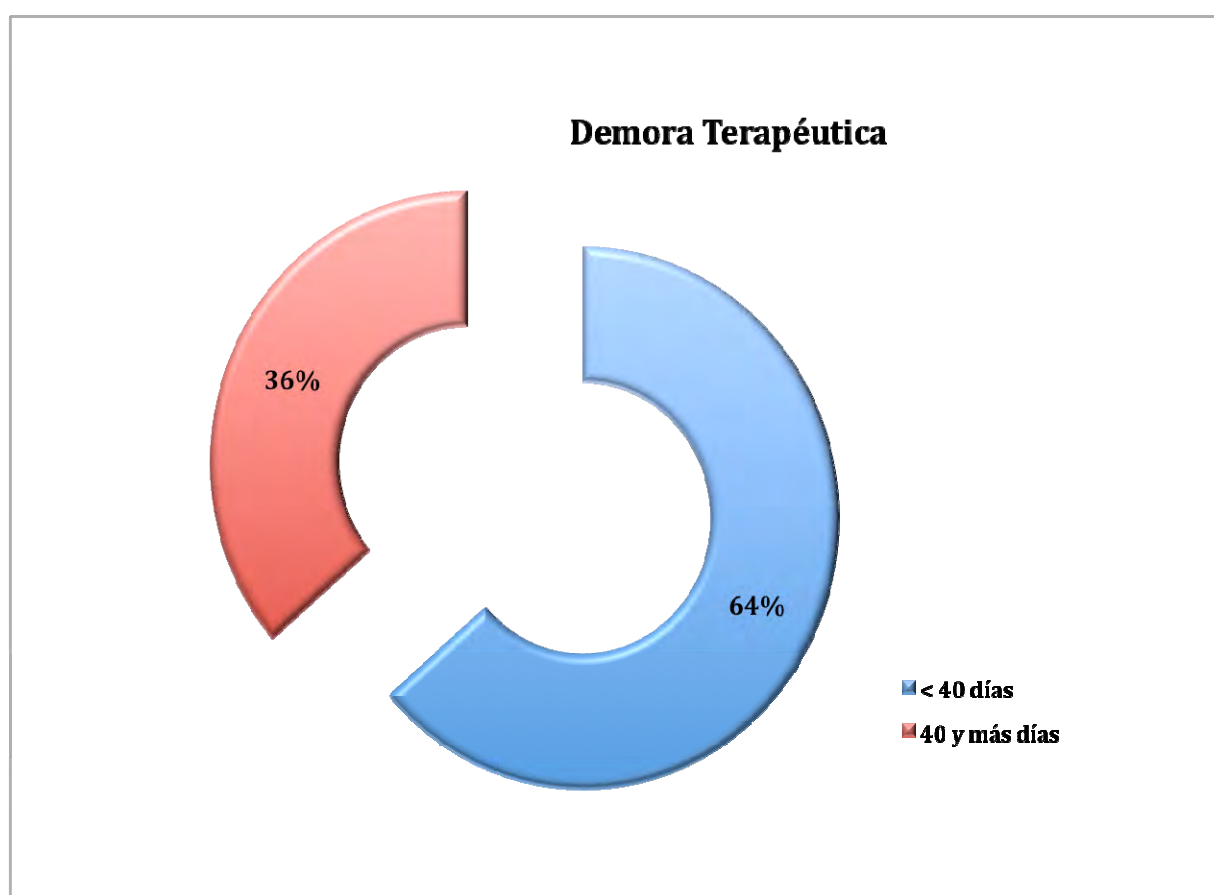


GRÁFICO 8. DEMORA EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

Como se ha especificado en Sujetos y Métodos la variable tratamiento ha sido evaluada en relación con la secuencia de tratamientos recibidos. También se ha estudiado la demora en el tratamiento.

SECUENCIA DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Las diferentes combinaciones o secuencias de tratamientos recibidos por nuestra población de estudio superan los 20, siendo los cuidados paliativos el tratamiento más frecuente, recibido por un 49,1% de los casos (tabla 2), el siguiente tratamiento más frecuente es cirugía, con la que fueron tratados el 11,6% de los pacientes.

Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTOS

	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	67	5,0%
Solo Cirugía	156	11,6%
Solo Radioterapia	5	0,4%
Solo TMO	7	0,5%
Solo Quimioterapia	68	5,1%
Solo Hormonoterapia	33	2,5%
Solo Inmunoterapia	3	0,2%
Solo Paliativos	658	49,1%
Desconocido	200	14,9%
Cirugía mas Quimioterapia	13	1,0%
Cirugía mas Hormonoterapia	2	0,1%
Cirugía mas Paliativos	5	0,4%
Cirugía mas Desconocido	49	3,7%
Radioterapia más Quimioterapia	2	0,1%
Radioterapia más Desconocido	1	0,1%
TMO más Quimioterapia	1	0,1%

TMO más inmunoterapia	1	0,1%
TMO más Desconocido	18	1,3%
Quimioterapia más Cirugía	12	0,9%
Quimioterapia más TMO	4	0,3%
Quimioterapia más Paliativos	1	0,1%
Quimioterapia más Desconocido	12	0,9%
Hormonoterapia más Radioterapia	1	0,1%
Hormonoterapia más Paliativos	1	0,1%
Hormonoterapia más Desconocido	2	0,1%
Cirugía más Cirugía más Desconocido	1	0,1%
Cirugía más Radioterapia más Desconocidos	1	0,1%
Cirugía más TMO más Desconocido	3	0,2%
Cirugía más Quimioterapia más Inmunoterapia	1	0,1%
Cirugía más Quimioterapia más Desconocido	5	0,4%
Radioterapia más TMO Más desconocido	1	0,1%
Quimioterapia más Cirugía más TMO	1	0,1%
Quimioterapia más Cirugía más Quimioterapia	4	0,3%
Quimioterapia más Cirugía más otras Terapias	1	0,1%
Quimioterapia más Radioterapia más Desconocido	1	0,1%
Total	1341	100,0%

Para facilitar el análisis de los resultados se unieron los tratamientos en los grupos más frecuentes, todos aquellos que superan el 5%, como se muestran a continuación (Gráfico 10).

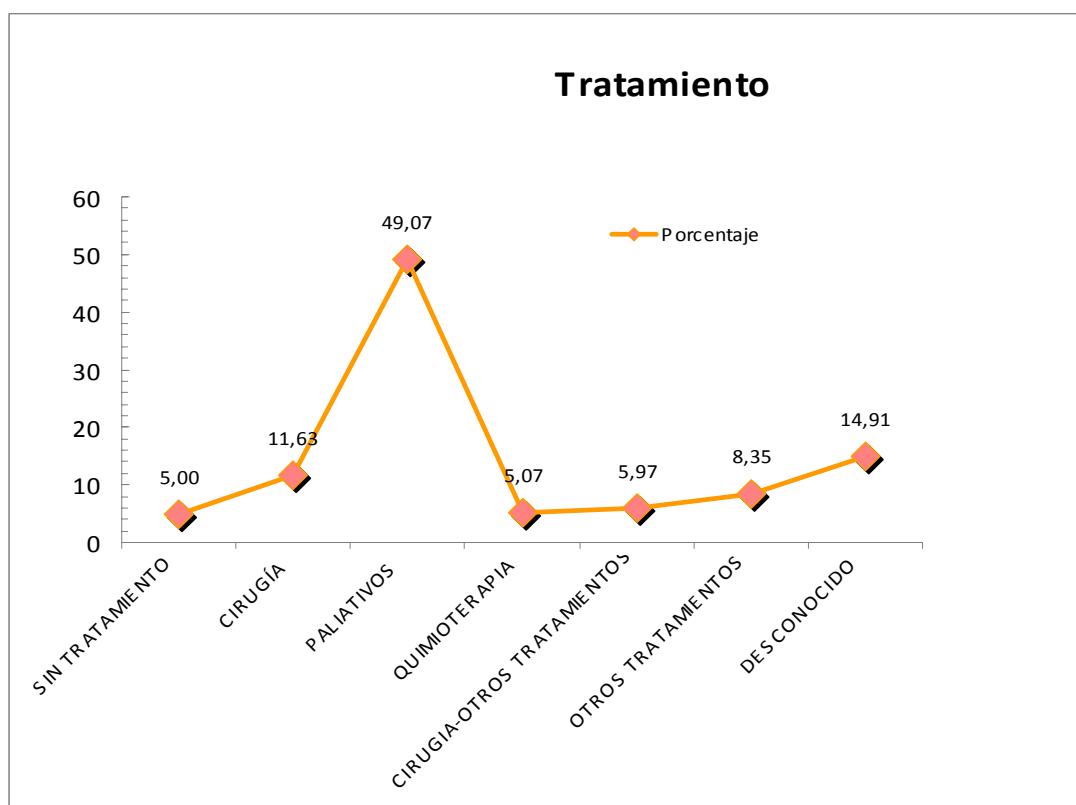


GRÁFICO 9. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÁS FRECUENTES

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De los 1341 sujetos de nuestra serie en los que se ha determinado la presencia de tumores primarios múltiples, únicamente en el 4,1% lo presentan y en el 93,8% de los casos no presentan tumores primarios múltiples (Tabla 3).

Tabla 3. DISTRIBUCIÓN TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

	Frecuencia	Porcentaje
No	1257	93,7%
Si TPM	62	4,6%
Desconocido	22	1,6%
Total	1341	100,0%

POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES DEL ESTUDIO

EDAD

EDAD Y SEXO

Se ha establecido la relación entre la edad media agrupada en < 65 años y 65 y más años con el sexo y hemos visto que hay diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$.

Del total de 523 pacientes < 65 años, 431 son varones (82,4%) y 92 (17,6%) son mujeres, y para el grupo de edad de 65 y más años, hay 818 pacientes, de los que 561 (68,6%) son varones y 257 (31,4%) son mujeres.

Tabla 4. SEXO Y EDAD MEDIA

	<65 años	≥ 65 años	Total
Varón	431	561	992
	82,4%	68,6%	74,0%
Mujer	92	257	349
	17,6%	31,4%	26,0%
Total	523	818	1341
	39,0%	61,0%	100,0%

EDAD E HISTOLOGIA

Si analizamos la edad con la histología vemos que las diferencias encontradas pueden no deberse al azar ($p < 0,05$).

El mayor porcentaje de tumores se presenta en la serie de 65 y más años, 818 (61%), siendo todos los grupos histológicos más frecuentes excepto el hepatoblastoma y el sarcoma presentando una mayor frecuencia en las edades jóvenes de la vida ($p < 0.001$).

Tabla 5 . EDAD MEDIA E HISTOLOGÍA

	<65 años	≥ 65 años	Total
Neoplasia Maligna, SAI	77	194	271
	14,7%	23,7%	20,2%
Carcinoma Epidermoide	11	19	30
	2,1%	2,3%	2,2%
Adenocarcinoma	17	32	49
	3,3%	3,9%	3,7%
Colangiocarcinoma	14	19	33
	2,7%	2,3%	2,5%
Hepatocarcinoma	370	551	921
	70,7%	67,4%	68,7%
Hepatoblastoma	26	2	28
	5,0%	0,2%	2,1%
Sarcoma	8	1	9
	1,5%	0,1%	0,7%
Total	523	818	1341
	39,0%	61,0%	100,0%

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

Si observamos la relación entre la edad media y la extensión tumoral agrupada vemos que las diferencias observadas pueden ser debidas al azar ($p=0,9$).

Tabla 6. EDAD MEDIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

	<65 años	≥ 65 años	Total
In situ / Localizado	363	570	933
	38,9%	61,1%	100,0%
Regional	59	89	148
	39,9%	60,1%	100,0%
Diseminado	83	136	219
	37,9%	62,1%	100,0%
Desconocido	18	23	41
	43,9%	56,1%	100,0%
Total	523	818	1341
			100,0%

EDAD Y DEMORA

Si analizamos la relación entre la edad y la demora vemos que las diferencias son estadísticamente significativas, luego las diferencias pueden no ser debidas al azar ($p<0,05$).

En cualquiera de las dos series en <65 años y 65 y más años, vemos que la demora para iniciar tratamiento es menor de 40 días (59,8% vs.40,2% y 66,1% vs. 33,9%) respectivamente.

Tabla 7. EDAD MEDIA Y DEMORA

	0-39 días	≥ 40 días	Total
<65 años	313	210	523
	59,8%	40,2%	100,0%
≥ 65 años	541	277	818
	66,1%	33,9%	100,0%
Total	854	487	1341
	63,7%	36,3%	100,0%

EDAD Y TRATAMIENTOS

Tras analizar la relación existente entre la edad y los tratamientos vemos que las diferencias observadas son estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Si analizamos cada tratamiento de forma individualizada, vemos que la cirugía se realiza en menores de 65 años en el 53,2% frente a 46,8% en los de 65 y más años. De igual forma, la cirugía junto a otros tratamientos muestra mayor porcentaje en los menores de 65 años con 49 casos (61,3%) frente a 31 casos (38,8%) en los de mayor edad.

Sin embargo, cabe destacar que los cuidados paliativos tienen mayor presencia en el grupo de edad de 65 y más años con 466 casos (70,8%) vs. 192 (29,2%) en el grupo etario más joven.

Tabla 8. EDAD MEDIA Y TRATAMIENTOS

	<65 años	≥ 65 años	Total
Sin tratamiento	19	48	67
	28,4%	71,6%	100,0%
Cirugía	83	73	156
	53,2%	46,8%	100,0%
Paliativos	192	466	658
	29,2%	70,8%	100,0%
Quimioterapia	33	35	68
	48,5%	51,5%	100,0%
Cirugía-Otros tratamientos	49	31	80
	61,3%	38,8%	100,0%
Otros tratamientos	68	44	112
	60,7%	39,3%	100,0%
Desconocido	79	121	200
	39,5%	60,5%	100,0%
Total	523	818	1341
	39,0%	61,0%	100,0%

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Al analizar los tumores primarios múltiples en relación con la edad, vemos que las diferencias observadas pueden no deberse al azar ($p < 0,01$).

En nuestra serie, la prevalencia de tumores primarios múltiples, se presenta mayor proporción en la serie de 65 y más años, 50 casos (80,6%) frente a 12 casos (19,3%) en los menores de 65 años.

Tabla 9. TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES Y EDAD

	<65 años	≥ 65 años	Total
No TPM	499	758	1257
	39,7%	60,3%%	100,0%
TPM	12	50	62
	19,3%	80,6%	100,0%
Desconocido	12	10	22
	54,5%	45,4%	100,0%
Total	523	818	1341
	39,0%	70,0%	100,0%

SEXO

HISTOLOGÍA Y SEXO

Si analizamos la distribución histológica de los diferentes tipos de cáncer de hígado con el sexo, se observa que, las diferencias que aparecen pueden no ser debidas al azar ($p < 0,01$).

Como se muestra en la tabla adjunta, todos los tipos histológicos son más prevalentes en el varón excepto el colangiocarcinoma donde la mujer presenta mayor frecuencia de casos.

Tabla 10. HISTOLOGÍA Y SEXO

Histología	Varón	Mujer	Total
Neoplasia maligna, SAI	196	75	271
	72,3%	27,7%	100,0%
Carcinoma epidermoide	23	7	30
	76,7%	23,3%	100,0%
Adenocarcinoma	37	12	49
	75,5%	24,5%	100,0%
Colangiocarcinoma	14	19	33
	42,4%	57,6%	100,0%
Hepatocarcinoma	698	223	921
	75,8%	24,2%	100,0%
Hepatoblastoma	19	9	28
	67,9%	32,1%	100,0%
Sarcoma	5	4	9
	55,6%	44,4%	100,0%
Total	992	349	1394
	74,0%	26,0%	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO

Al comparar la extensión tumoral y el sexo, las diferencias observadas no son estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La extensión tumoral más usual, se ha correspondido con in situ o localizados con un total de 933 casos, de los que 687 (73,6%) aparecen en varones y 246 (26,4%) en mujeres.

Tabla 11. EXTENSION TUMORAL Y SEXO

	Varón	Mujer	Total
In situ / Localizado	687	246	933
	73,6%	26,4%	100,0%
Regional	114	34	148
	77,0%	23,0%	100,0%
Diseminado	159	60	219
	72,6%	27,4%	100,0%
Desconocido	32	9	41
	78,0%	22,0%	100,0%
Total	992	349	1341
	74,0%	26,0%	100,0%

DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y SEXO

Al analizar la demora al inicio del tratamiento en relación con el sexo, vemos que la diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$) y por consiguiente pueden deberse al azar.

En los varones, el mayor porcentaje (74,3%) tienen una demora al inicio de tratamiento igual o mayor de 40 días frente al 73,8% que presentan una demora al inicio del tratamiento menor de 40 días. Por el contrario en el sexo femenino la demora al inicio de tratamiento menor de 40 días representa el mayor porcentaje 26,2% vs. 25,7%.

Tabla 12. DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y SEXO

	Varón	Mujer	Total
0-39 días	630	224	854
	73,8%	26,2%	100,0%
≥ 40 días	362	125	487
	74,3%	25,7%	100,0%
Total	992	349	1341
	74,0%	26,0%	100,0%

TRATAMIENTOS Y SEXO

Después de calcular la relación existente entre los distintos tratamientos agrupados y el sexo, vemos que las diferencias encontradas pueden ser debidas al azar ($p > 0,05$).

Todos los tratamientos son más frecuentes en el varón que en la mujer. La serie más numerosa es la de los cuidados paliativos con 483 casos en varones y 175 casos en mujeres.

Tabla 13. TRATAMIENTOS Y SEXO

	Varón	Mujer	Total
Sin Tratamiento	52	15	67
	77,6%	22,4%	100,0%
Cirugía	105	51	156
	67,3%	32,7%	100,0%
Paliativos	483	175	658
	73,4%	26,6%	100,0%
Quimioterapia	54	14	68
	79,4%	20,6%	100,0%
Cirugía-Otros ttos.	66	14	80
	82,5%	17,5%	100,0%
Otros Tratamientos	83	29	112
	74,1%	25,9%	100,0%
Desconocido	149	51	200
	74,5%	25,5%	100,0%
Total	992	349	1341
	74,0%	26,0%	100,0%

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y SEXO

Si relacionamos los tumores primarios múltiples con el sexo, las diferencias encontradas pueden deberse al azar ($p>0,05$).

De los 65 casos de nuestra serie que presentaban tumores primarios múltiple, 53 (81,5%) eran varones y 12 casos (18,5%) eran mujeres.

Tabla 14. TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y SEXO

	Varón	Mujer	Total
No TPM	925	332	1257
	73,6%	26,4%	100,0%
Si TPM	50	12	62
	80,6%	19,4%	100,0%
Desconocido	17	5	22
	77,2%	22,7%	100,0%
Total	992	349	1341
	74,0%	26,0%	100,0%

HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Las diferencias observadas al relacionar la agrupación histológica con la extensión tumoral pueden no deberse al azar ($p < 0,01$).

El tipo histológico, que en nuestra serie de 1341 casos aparece con mayor frecuencia, es el hepatocarcinoma con 921 casos, de los que 672 son tumores localizados y 129 aparecen diseminados. La forma de presentación más frecuente de todos los tipos histológicos es in situ/localizado, excepto el adenocarcinoma cuya forma de presentación más frecuente es la extensión diseminada.

Tabla 15 . HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

	In situ / localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
Neoplasia maligna, SAI	190	28	41	12	271
	70,1%	10,3%	15,1%	4,4%	100,0%
Carcinoma epidermoide	14	3	12	1	30
	46,7%	10,0%	40,0%	3,3%	100,0%
Adenocarcinoma	12	11	25	1	49
	24,5%	22,4%	51,0%	2,0%	100,0%
Colangiocarcinoma	19	8	6	0	33
	57,6%	24,2%	18,2%	0,0%	100,0%
Hepatocarcinoma	672	94	129	26	921
	73,0%	10,2%	14,0%	2,8%	100,0%
Hepatoblastoma	21	3	3	1	28
	75,0%	10,7%	10,7%	3,6%	100,0%
Sarcoma	5	1	3	0	9
	55,6%	11,1%	33,3%	0,0%	100,0%
Total	933	148	219	41	1341
	69,6%	11,0%	16,3%	3,1%	100,0%

HISTOLOGÍA Y DEMORA

La demora al inicio del tratamiento en relación con los distintos grupos histológicos muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Si observamos la tabla adjunta, todos los tumores sin excepción tienen una demora de inicio de tratamiento menor de 40 días que llega a sumar el 63,7% de todos los casos.

Tabla 16. HISTOLOGÍA Y DEMORA

	0-39 días	≥ 40 días	Total
Neoplasia maligna, SAI	219	52	271
	80,8%	19,2%	100,0%
Carcinoma epidermoide	22	8	30
	73,3%	26,7%	100,0%
Adenocarcinoma	36	13	49
	73,5%	26,5%	100,0%
Colangiocarcinoma	20	13	33
	60,6%	39,4%	100,0%
Hepatocarcinoma	533	388	921
	57,9%	42,1%	100,0%
Hepatoblastoma	19	9	28
	67,9%	32,1%	100,0%
Sarcoma	5	4	9
	55,6%	44,4%	100,0%
Total	854	487	1341
	63,7%	36,3%	100,0%

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS

Las diferencias encontradas al analizar los distintos grupos histológicos con los distintos tipos de tratamientos pueden no deberse al azar ($p < 0,01$).

Dentro de los tratamientos, el más prevalente son los cuidados paliativos que se aplican en 658 casos (49,1%) y al grupo histológico que más frecuentemente se le aplican los cuidados paliativos son los hepatocarcinomas, 388 casos (42,1%). Los cuidados paliativos es la forma de tratamiento más frecuente en todos los tipos

histológicos excepto para hepatoblastoma y sarcoma donde el tratamiento quirúrgico u otros tratamientos son la primera opción terapéutica.

Tabla 17. HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS

	No tto.	Cirugía	Paliativos	Quimio	Cirugía- Otros tts.	Otros tts.	Descono cido	Total
Neoplasia maligna SAI	1	1	213	6	0	17	33	271
	0,4%	0,4%	78,6%	2,2%	0,0%	6,3%	12,2%	100,0%
Carcinoma epidermoide	4	3	15	2	2	0	4	30
	13,3%	10,0%	50,0%	6,7%	6,7%	0,0%	13,3%	100,0%
Adenocarcinoma	1	10	27	4	3	0	4	49
	2,0%	20,4%	55,1%	8,2%	6,1%	0,0%	8,2%	100,0%
Colangiocarcinoma	2	11	14	1	4	0	1	33
	6,1%	33,3%	42,4%	3,0%	12,1%	0,0%	3,0%	100,0%
Hepatocarcinoma	57	120	388	51	69	79	157	952
	6,2%	13,0%	42,1%	5,5%	7,5%	8,6%	17,0%	100,0%
Hepatoblastoma	1	7	0	3	2	15	0	28
	3,6%	25,0%	0,0%	10,7%	7,1%	53,6%	0,0%	100,0%
Sarcoma	1	4	1	1	0	1	1	9
	11,1%	44,4%	11,1%	11,1%	0,0%	11,1%	11,1%	100,0%
Total	67	156	658	68	80	112	200	1341
	5,0%	11,6%	49,1%	5,1%	6,0%	8,4%	14,9%	100,0%

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Las diferencias observadas al relacionar la histología con los tumores primarios múltiples pueden no deberse al azar ($p < 0,01$).

De todos los tumores primarios múltiples que observamos en nuestra serie que son 62, la histología tumoral que se asocia más frecuentemente a un tumor primario múltiple es el hepatocarcinoma con 42 casos, seguido de la neoplasia maligna sin alteración histológica con 18 casos. Esta asociación era previsible dado el número de

hepatocarcinomas existentes en nuestros pacientes, por ello, nos limitaremos a detectar el resultado y a valorarlo con cierta cautela.

Tabla 18. HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

	No TPM	Si TPM	Desconocido	Total
Neoplasia maligna, SAI	251	18	2	271
	92,6%	6,6%	0,7%	100,0%
Carcinoma epidermoide	27	0	3	30
	90,0%	0,0%	10,0%	100,0%
Adenocarcinoma	45	0	4	49
	91,8%	0,0%	8,2%	100,0%
Colangiocarcinoma	30	2	1	33
	90,9%	6,1%	3,0%	100,0%
Hepatocarcinoma	867	42	12	921
	94,1%	4,6%	1,3%	100,0%
Hepatoblastoma	28	0	0	28
	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Sarcoma	9	0	0	9
	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	1257	62	22	1341
	93,7%	4,6%	1,6%	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

Al relacionar la extensión tumoral del cáncer de hígado de nuestra serie, con la demora al inicio del tratamiento de dicho cáncer, vemos que las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Todas las diferentes extensiones tumorales diagnosticadas tienen una demora menor de 40 días en el inicio del tratamiento mayoritariamente.

La extensión tumoral que con mayor frecuencia aparece en nuestra serie es el tumor hepático in situ/localizado con 933 casos de los que 548 (58,7%) tienen una demora al inicio del tratamiento menor de 40 días y 385 (41,3%) tienen una demora mayor o igual a 40 días.

Tabla 19. EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

	0-39 días	≥ 40 días	Total
In situ / Localizado	548	385	933
	58,7%	41,3%	100,0%
Regional	111	37	148
	75,0%	25,0%	100,0%
Diseminado	164	55	219
	74,9%	25,1%	100,0%
Desconocido	31	10	41
	75,6%	24,4%	100,0%
Total	854	487	1341
	63,7%	36,3%	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS

Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Tabla 20 . EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS

	In situ / Localizado		Regional		Diseminado		Desconocido		Total	
Sin Tratamiento	39	4,2%	6	4,1%	18	8,2%	4	9,8%	67	5,0%
Cirugía	128	13,7%	15	10,1%	10	4,6%	3	7,3%	156	11,6%
Paliativos	390	41,8%	93	62,8%	152	69,4%	23	56,1%	658	49,1%
Quimioterapia	48	5,1%	13	8,8%	6	2,7%	1	2,4%	68	5,1%
Cirugía-Otros Ttos.	69	7,4%	6	4,1%	4	1,8%	1	2,4%	80	6,0%
Otros Tratamientos	82	8,8%	8	5,4%	18	8,2%	4	9,8%	112	8,4%
Desconocido	177	19,0%	7	4,7%	11	5,0%	5	12,2%	200	14,9%
Total	933	100,0%	148	100,0%	219	100,0%	41	100,0%	1341	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Si relacionamos la extensión tumoral con los tumores primarios múltiples que vemos en nuestra serie, las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

La extensión tumoral que se asocia con mayor frecuencia a la presentación de tumores primarios múltiples es la extensión in situ/localizado con 43 casos de un total de 62 casos en toda la serie.

Tabla 21. EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

	No TPM	Si TPM	Desconocido	Total
In situ / Localizado	880	43	10	933
	94,3%	4,6%	1,1%	100,0%
Regional	142	5	10	148
	95,9%	3,4%	0,7%	100,0%
Diseminado	200	11	8	219
	91,3%	5,0%	3,7%	100,0%
Desconocido	35	3	3	41
	85,4%	7,3%	7,3%	100,0%
Total	1257	62	22	1341
	93,7%	4,6%	1,6%	100,0%

DEMORA

TRATAMIENTOS Y DEMORA

Las diferencias encontradas al analizar los tratamientos empleados y la demora al inicio de tratamiento pueden no deberse al azar ($p < 0,01$).

Al analizar la tabla adjunta, de los 658 casos en los que se aplica cuidados paliativos, 538 casos (81,8%) se aplican con una demora menor de 40 días. Los tratamientos de quimioterapia se aplican en su gran mayoría (67,6%) antes de los 40 días desde el diagnóstico.

Tabla 22. TRATAMIENTOS Y DEMORA

	0-39 días	≥ 40 días	Total
Sin tratamiento	50	17	67
	74,6%	25,4%	100,0%
Cirugía	52	104	156
	33,3%	66,7%	100,0%
Paliativos	538	120	658
	81,8%	18,2%	100,0%
Quimioterapia	46	22	68
	67,6%	32,4%	100,0%
Cirugía-Otros tratamientos	26	54	80
	32,5%	67,5%	100,0%
Otros tratamientos	49	63	112
	43,8%	56,3%	100,0%
Desconocido	93	107	200
	46,5%	53,5%	100,0%
Total	854	487	1341
	63,7%	36,3%	100,0%

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y DEMORA

Las diferencias observadas al relacionar los tumores primarios múltiples con la demora al inicio del tratamiento pueden deberse al azar ($p>0,05$).

Del total de tumores primarios múltiples, el 78,9% tienen una demora al inicio de tratamiento menor de 40 días vs. 21,1% cuya demora supera los 40 días.

Tabla 23 . TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y DEMORA

	0-39 días	≥ 40 días	Total
No TPM	801	456	1257
	63,7%	36,2%	100,0%
Si TPM	41	21	62
	66,1%	33,8%	100,0%
Desconocido	12	10	22
	54,5%	45,4%	100,0%
Total	972	302	1341
	72,5%	22,5%	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO

En una primera parte se describirán todas las causas de muerte y su asociación con otras variables mientras que, para la realización posterior del estudio de supervivencia se tendrá en cuenta la muerte debida a la progresión tumoral (Supervivencia específica).

CAUSA DE MUERTE

Durante el periodo de estudio se han mantenido vivos 332 pacientes diagnosticados de cáncer de hígado y han fallecido 1009, cuyas causas se distribuyen de la siguiente forma: 890 casos fallecen por progresión del tumor, 102 por complicaciones clínicas y 17 casos han fallecido por causas no relacionadas con la neoplasia.

La tasa de mortalidad encontrada en nuestra población, ha sido del 75,3%.

De acuerdo con la reflexión anterior la población quedaría como se especifica en la tabla adjunta.

Tabla 24. DISTRIBUCIÓN CAUSA DE MUERTE

	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	332	24,8%
Progresión tumoral	890	66,4%
Complicaciones clínicas	102	7,6%
No relacionadas con el tumor	17	1,3%
Total	1341	100,0%

MORTALIDAD

MORTALIDAD PREMATURA

La mortalidad prematura se define como aquella muerte que se produce antes de los 30 días tras el tratamiento recibido. En nuestra población a lo largo de los 19 años la mortalidad prematura ha sido del 16,9% (227 casos) y la mortalidad tardía, después de los 30 días ha sido del 54,4% (730 pacientes).

Tabla 25. MUERTE PREMATURA Y TARDÍA

	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	384	28,6%
0-30 días	227	16,9%
31 ó más días	730	54,5%
Total	1341	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y EDAD

Las diferencias encontradas entre la causa de muerte y la edad agrupada en menores de 65 y mayor o igual a 65 años es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 26).

El número de pacientes diagnosticados de cáncer de hígado a lo largo del periodo de estudio que están vivos, pertenecen más frecuentemente al grupo de edad menor de 65 años, 179 (53,9%). Si analizamos las distintas causas de muerte reflejadas en nuestro estudio, todas ellas presentan mayor frecuencia en pacientes de 65 y más años.

Tabla 26. CAUSA DE MUERTE Y EDAD

	<65 años	≥ 65 años	Total
Vivo	179	153	332
	53,9%	46,1%	100,0%
Progresión tumoral	297	593	890
	33,4%	66,6%	100,0%
Complicaciones clínicas	41	61	102
	40,2%	59,8%	100,0%
No relacionadas con el tumor	6	11	17
	35,3%	64,7%	100,0%
Total	523	818	1341
	39,0%	61,0%	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y SEXO

Si analizamos las diferentes causas de muerte en función del sexo, vemos que las diferencias encontradas pueden deberse al azar, objetivándose un resultado no estadísticamente significativas ($p>0,05$).

De todos los sujetos que están vivos a lo largo del periodo de estudio, el 72,9% (242 casos) son varones, frente al 27,1% (90 casos) que son mujeres. Todas las causas de muerte son más frecuentes en el varón con una proporción aproximada de 3:1.

Tabla 27. CAUSA DE MUERTE Y SEXO

	Varón	Mujer	Total
Vivo	242	90	332
	72,9%	27,1%	100,0%
Progresión tumoral	662	228	890
	74,4%	25,6%	100,0%
Complicaciones clínicas	73	29	102
	71,6%	28,4%	100,0%
No relacionadas con el tumor	15	2	17
	88,2%	11,8%	100,0%
Total	992	349	1341
	74,0%	26,0%	100,0%

CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA

Las diferencias encontradas al analizar ambas variables son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

En relación con los tipos histológicos, el hepatoblastoma presenta el mayor número de sujetos vivos 25 (89,3%) frente a 3 sujetos fallecidos (10,7%) con este diagnóstico a lo largo de todo nuestro periodo de estudio. Si consideramos las causas de muerte en todas las histologías, la progresión tumoral es la gran protagonista de la mortalidad de todos los tumores en toda la serie.

Tabla 28 . CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGIA

	Vivo	Progresión tumoral	Complicaciones clínicas	No relacionadas con el tumor	Total
Neoplasia maligna, SAI	54	185	29	3	271
	19,9%	68,3%	10,7%	1,1%	100,0%
Carcinoma epidermoide	6	22	1	1	30
	20,0%	73,3%	3,3%	3,3%	100,0%
Adenocarcinoma	13	35	0	1	49
	26,5%	71,4%	0,0%	2,0%	100,0%
Colangiocarcinoma	9	22	2	0	33
	27,3%	66,7%	6,1%	0,0%	100,0%
Hepatocarcinoma	223	618	68	12	921
	24,2%	67,1%	7,4%	1,3%	100,0%
Hepatoblastoma	25	2	1	0	28
	89,3%	7,1%	3,6%	0,0%	100,0%
Sarcoma	2	6	1	0	9
	22,2%	66,7%	11,1%	0,0%	100,0%
Total	332	890	102	17	1341
	24,8%	66,4%	7,6%	1,3%	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL

En la tabla 29, se observa que la extensión tumoral in situ/localizado es la que presentan con mayor frecuencia los individuos vivos de nuestra serie (80,7%).

Al igual que en el apartado anterior, de todas las causas de muerte que tenemos diferenciadas, la extensión in situ/localizado del tumor hepático es la que se presenta con mayor proporción de muertes.

Las diferencias observadas no se deben al azar ($p < 0,01$).

Tabla 29. CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL

	In situ / localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
Vivo	268	26	31	7	332
	80,7%	7,8%	9,3%	2,1%	100,0%
Progresión tumoral	576	112	175	27	890
	64,7%	12,6%	19,7%	3,0%	100,0%
Complicaciones clínicas	77	9	11	5	102
	75,5%	8,8%	10,8%	4,9%	100,0%
No relacionadas con el tumor	12	1	2	2	17
	70,6%	5,9%	11,8%	11,8%	100,0%
Total	933	148	219	41	1341
	69,6%	11,0%	16,3%	3,1%	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y DEMORA

Las diferencias que se muestran en la siguiente tabla pueden no deberse al azar ($p<0,01$).

De todos los sujetos vivos analizados, 150 (45,2%) sufrió una demora inferior a 40 días en el inicio del tratamiento.

Si valoramos las causas de muerte, la que presenta mayor porcentaje es la progresión tumoral y de todos ellos el 69,4% de los casos (618 sujetos), tuvieron una demora inferior a 40 días en el inicio del tratamiento vs. el 30,6% (272 sujetos), que iniciaron su tratamiento después de 40 días del diagnóstico.

Tabla 30. CAUSA DE MUERTE Y DEMORA

	0-39 días	≥ 40 días	Total
Vivo	150	182	332
	45,2%	54,8%	100,0%
Progresión tumoral	618	272	890
	69,4%	30,6%	100,0%
Complicaciones clínicas	75	27	102
	73,5%	26,5%	100,0%
No relacionadas con el tumor	11	6	17
	64,7%	35,3%	100,0%
Total	854	487	1341
	63,7%	36,3%	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS

Las diferencias encontradas en la tabla adjunta al cruzar ambas variables, no se deben al azar, ($p < 0,01$).

Si analizamos de forma individual las diferentes causas de muerte, vemos que en todas ellas el tratamiento aplicado con mayor frecuencia son los cuidados paliativos. Y de igual modo, si analizamos los individuos vivos de nuestra serie, también observamos que el tratamiento aplicado con un mayor porcentaje son los cuidados paliativos.

Tabla 31 . CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS

	Vivo	Progresión tumoral	Complicaciones clínicas	No relacionadas con el tumor	Total
Sin tratamiento	15	43	4	5	67
	22,4%	64,2%	6,0%	7,5%	100,0%
Cirugía	51	85	17	3	156
	32,7%	54,5%	10,9%	1,9%	100,0%
Paliativos	87	507	57	7	658
	13,2%	77,1%	8,7%	1,1%	100,0%
Quimioterapia	10	52	6	0	68
	14,7%	76,5%	8,8%	0,0%	100,0%
Cirugía-Otros tratamientos	51	22	6	1	80
	63,8%	27,5%	7,5%	1,3%	100,0%
Otros tratamientos	49	56	7	0	112
	43,8%	50,0%	6,3%	0,0%	100,0%
Desconocido	69	125	5	1	200
	34,5%	62,5%	2,5%	0,5%	100,0%
Total	335	927	114	18	1341
	24,0%	66,5%	8,2%	1,3%	100,0%

CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Las diferencias encontradas, si relacionamos estas dos variables, son estadísticamente significativas y pueden no deberse al azar ($p < 0,01$).

La causa más frecuente de muerte en nuestra población es la progresión tumoral, y se asocia al mayor porcentaje de tumores primarios múltiples, 48 casos de los 65 totales que hay en nuestra serie.

De todos los individuos vivos a lo largo de nuestro periodo de estudio, el 96,1% (319 sujetos), no presentaban tumores primarios múltiples, vs. el 2,4% (8 sujetos) que sí lo presentaban.

Tabla 32. CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

	No TPM	Si TPM	Desconocido	Total
Vivo	319	8	5	332
	96,1%	2,4%	1,5%	100,0%
Progresión tumoral	834	46	10	890
	93,7%	5,2%	1,1%	100,0%
Complicaciones clínicas	96	2	4	102
	94,1%	2,0%	3,9%	100,0%
No relacionadas con el tumor	8	6	3	17
	47,1%	35,3%	17,6%	100,0%
Total	1257	62	22	1341
	93,7%	4,6%	1,6%	100,0%

SUPERVIVENCIA CÁNCER DE HÍGADO

Como se ha especificado en sujetos y métodos, el análisis de supervivencia del cáncer de hígado en nuestra población, se ha realizado sobre el total de 1341 sujetos con diagnóstico de cáncer de hígado.

En la tabla 33, se puede comprobar como sobreviven al primer año el 53%, a los cinco años el 18 %, a los diez años el 5% y a los 14 años únicamente sobreviven el 3% de los pacientes (Gráfico.11).

Tabla 33 . SUPERVIVENCIA CÁNCER DE HÍGADO

Tiempo en años	Número que entra en el intervalo	% que sobrevive al final del intervalo
1	1340	53,0%
2	555	39,0%
3	333	29,0%
4	179	22,0%
5	107	18,0%
6	76	14,0%
7	49	11,0%
8	24	9,0%
9	12	7,0%
10	9	5,0%
11	4	3,0%
12	2	3,0%
13	2	3,0%
14	1	3,0%

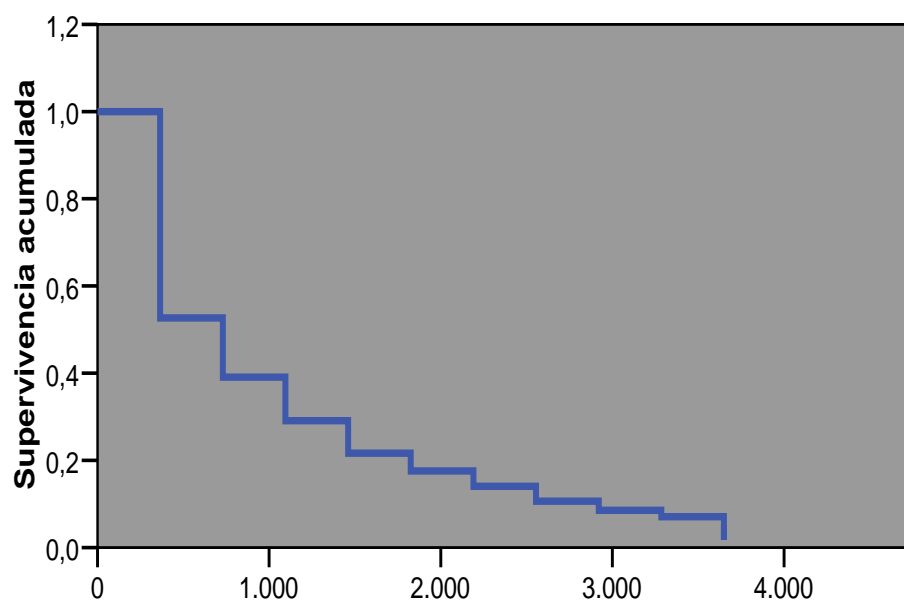


GRÁFICO 10. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se observa claramente como disminuye de un modo ostensible la supervivencia en el primer año, dicho de otro modo, la mortalidad es máxima en ese periodo, posteriormente va disminuyendo pero lo hace de un modo menos marcado, de hecho la curva es sensiblemente más dulce.

SUPERVIVENCIA Y EDAD

Tabla 34. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR EDAD

EDAD MEDIA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<65 años	1253,859	93,822	1069,968	1437,75
≥ 65 años	664,294	35,862	594,005	734,583
Global	891,307	45,603	801,925	980,689

Cómo era de esperar, a los sujetos de nuestra serie que se les detectó un tumor hepático con menos de 65 años, tienen una supervivencia en días, aproximadamente el doble que si se diagnostica el tumor con 65 años ó más (1254 vs. 664 días) y estas diferencias son estadísticamente significativas con los tres estadísticos ($p < 0,001$).

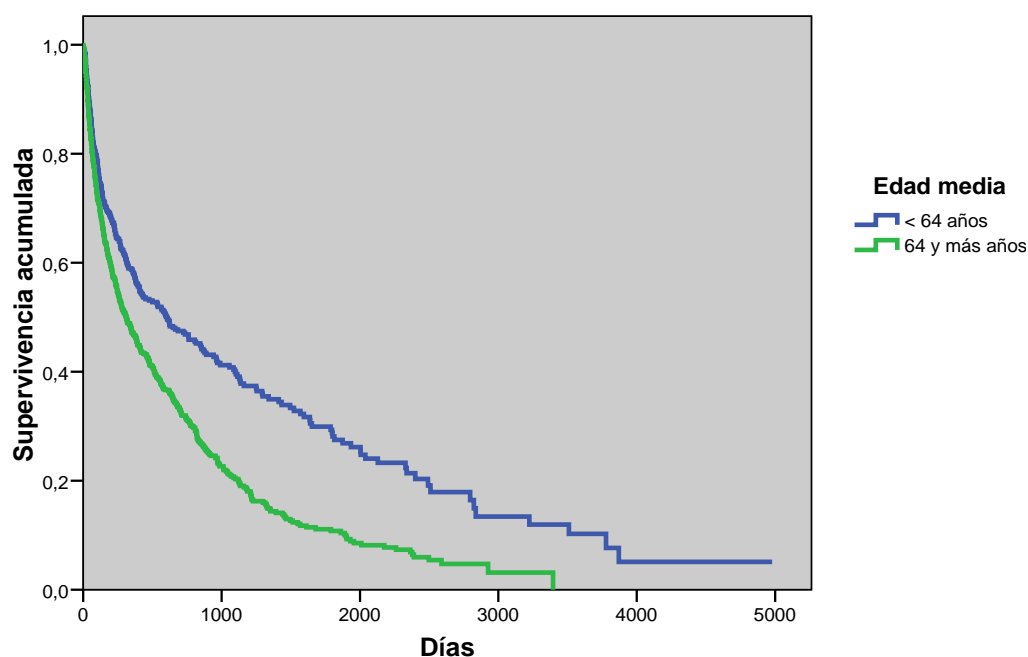


GRÁFICO 11. SUPERVIVENCIA Y EDAD MEDIA

SUPERVIVENCIA Y SEXO

Tabla 35. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR SEXO

GÉNERO	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Varón	839,231	46,875	747,356	931,106
Mujer	1018,822	99,862	823,093	1214,551
Global	891,307	45,603	801,925	980,689

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas. La media de supervivencia detectada ha sido de 839 y 1018 días para varones y mujeres respectivamente.

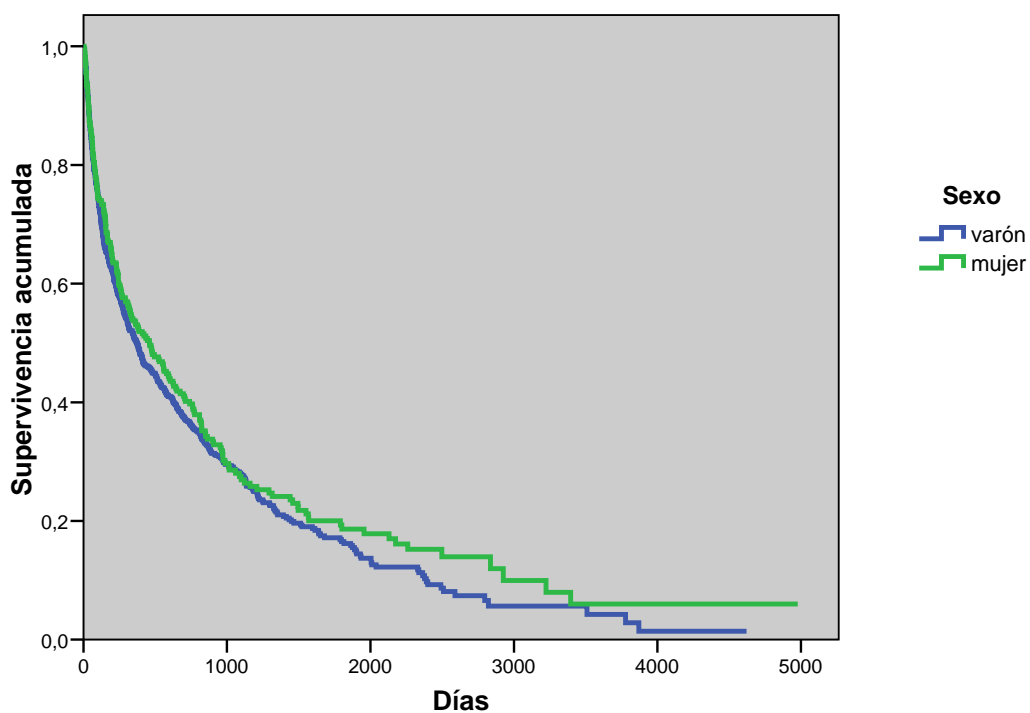


GRÁFICO 12. SUPERVIVENCIA Y SEXO

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

Tabla 36. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Neoplasia maligna, SAI	669,398	103,077	467,367	871,429
Carcinoma epidermoide	530,872	188,175	162,048	899,696
Adenocarcinoma	503,68	137,238	234,694	772,666
Colangiocarcinoma	553,827	129,503	300,001	807,652
Hepatocarcinoma	933,143	49,009	837,086	1029,201
Hepatoblastoma	3279,37	173,282	2939,739	3619,002
Sarcoma	934	357,329	233,636	1634,364
Total	891,307	45,603	801,925	980,689

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas en las siguientes formas histológicas con respecto a:

Neoplasia maligna SAI:

Hepatocarcinoma (933 vs. 669 días)

Hepatoblastoma (3279 vs. 669 días)

Hepatocarcinoma:

Carcinoma epidermoide (531 vs. 933 días)

Adenocarcinoma (403 vs. 933 días)

Hepatoblastoma (3162 vs. 933 días)

Hepatoblastoma:

Carcinoma epidermoide (531 vs. 3279 días)

Adenocarcinoma (503 vs. 3279 días)

Colangiocarcinoma (553 vs. 3279 días)

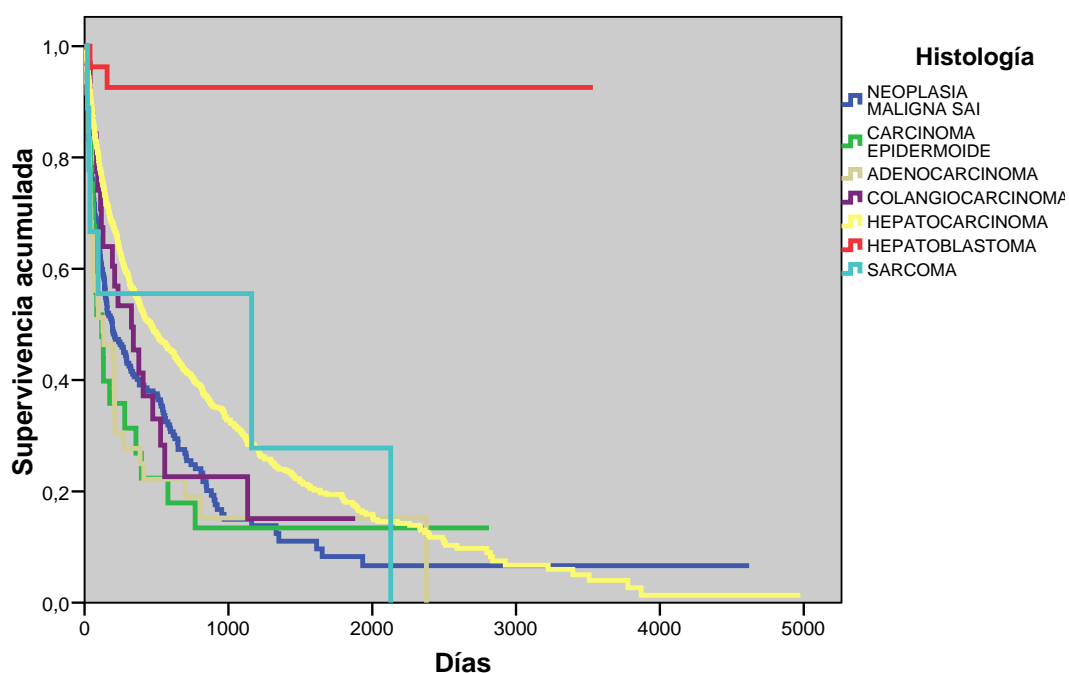


GRÁFICO 13. SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Tabla 37 EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSIÓN TUMORAL AGRUPADA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Localizado	1099,053	60,168	981,123	1216,982
Regional	411,359	57,486	298,686	524,032
Diseminado	329,244	56,805	217,906	440,582
Desconocido	371,85	86,457	202,395	541,305
Total	891,307	45,603	801,925	980,689

Como era lógico, la expectativa de vida ha sido mayor en la extensión localizada con respecto al resto de extensiones tumorales. Los tres estadísticos empleados indican que las diferencias no se deben al azar ($p < 0.001$).

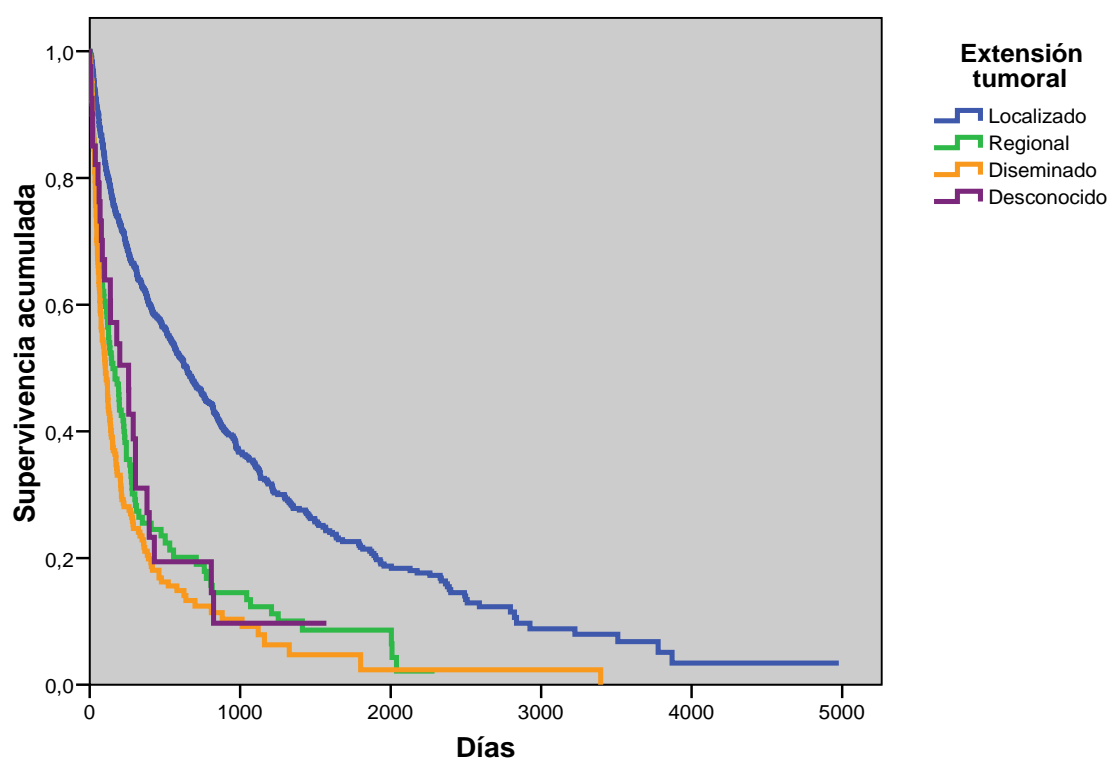


GRÁFICO 14. SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

SUPERVIVENCIA Y DEMORA

Tabla 38. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR DEMORA

DEMORA	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0-39 días	625,437	44,693	537,838	713,035
≥ 40 días	1329,339	87,68	1157,486	1501,193
Total	891,307	45,603	801,925	980,689

La expectativa de vida es mayor en los sujetos con una demora de inicio de tratamiento mayor o igual a 40 días ($p<0.001$).

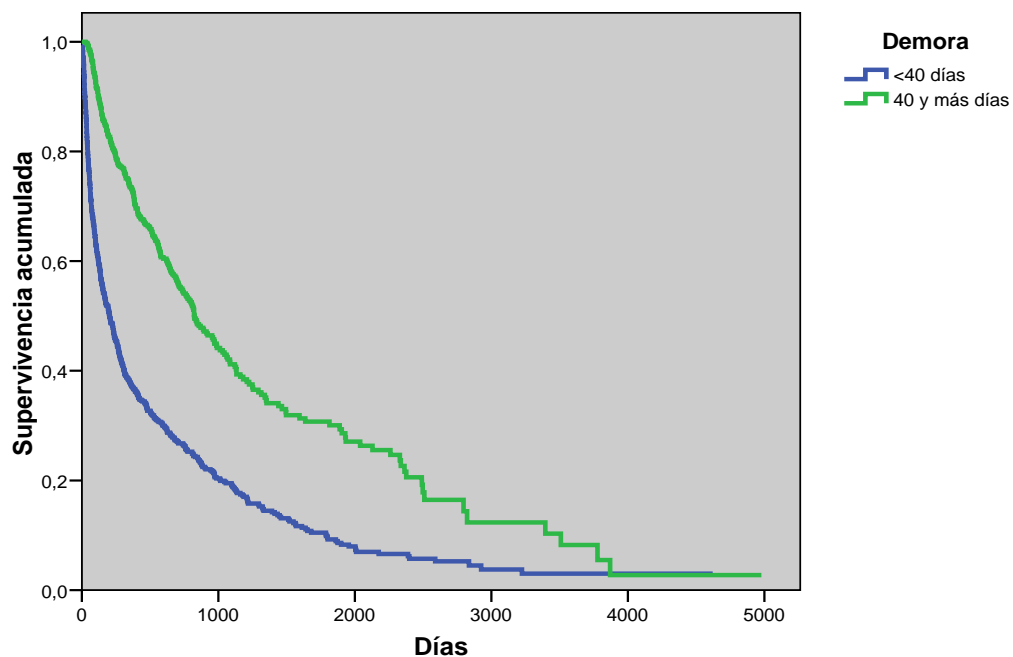


GRÁFICO 15. SUPERVIVENCIA Y DEMORA

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Tabla 39. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR TRATAMIENTO

TRATAMIENTOS	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Sin tratamiento	730,581	216,727	305,796	1155,366
Cirugía	1580,423	138,652	1308,665	1852,182
Paliativos	378,802	29,63	320,726	436,877
Quimioterapia	763,315	110,067	547,584	979,045
Cirugía-Otros ttos.	1694,481	149,283	1401,887	1987,075
Otros tratamientos	1460,284	215,299	1038,297	1882,271
Desconocido	1135,667	74,743	989,171	1282,162
Total	891,307	45,603	801,925	980,689

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas en los siguientes tratamientos con respecto a:

Tumores sin tratamiento:

Cirugía (1580vs 730 días)

Quimioterapia (763 vs. 730 días)

Cirugía más otros tratamientos (1964 vs. 730 días)

Otros tratamientos no quirúrgicos (1460 vs. 730días)

Desconocido (1135 vs. 730 días)

Cirugía:

Cuidados paliativos (378 vs. 1580 días)

Quimioterapia (763 vs. 1580 días)

Cirugía más otros tratamientos (1694 vs. 1580 días)

Cuidados paliativos:

Quimioterapia (763 vs. 378 días)

Cirugía más otros tratamientos (1694 vs. 378 días)

Otros tratamientos no quirúrgicos (1460 vs. 378 días)

Desconocido (1135 vs. 378 días)

Cirugía más otros tratamientos:

Quimioterapia (763 vs. 1694 días)

Otros tratamientos no quirúrgicos (1460 vs. 1694 días)

Desconocido (1135 vs. 1694 días)

Quimioterapia:

Otros tratamientos no quirúrgicos (1460 vs. 763 días)

Desconocido (1135 vs. 763 días)

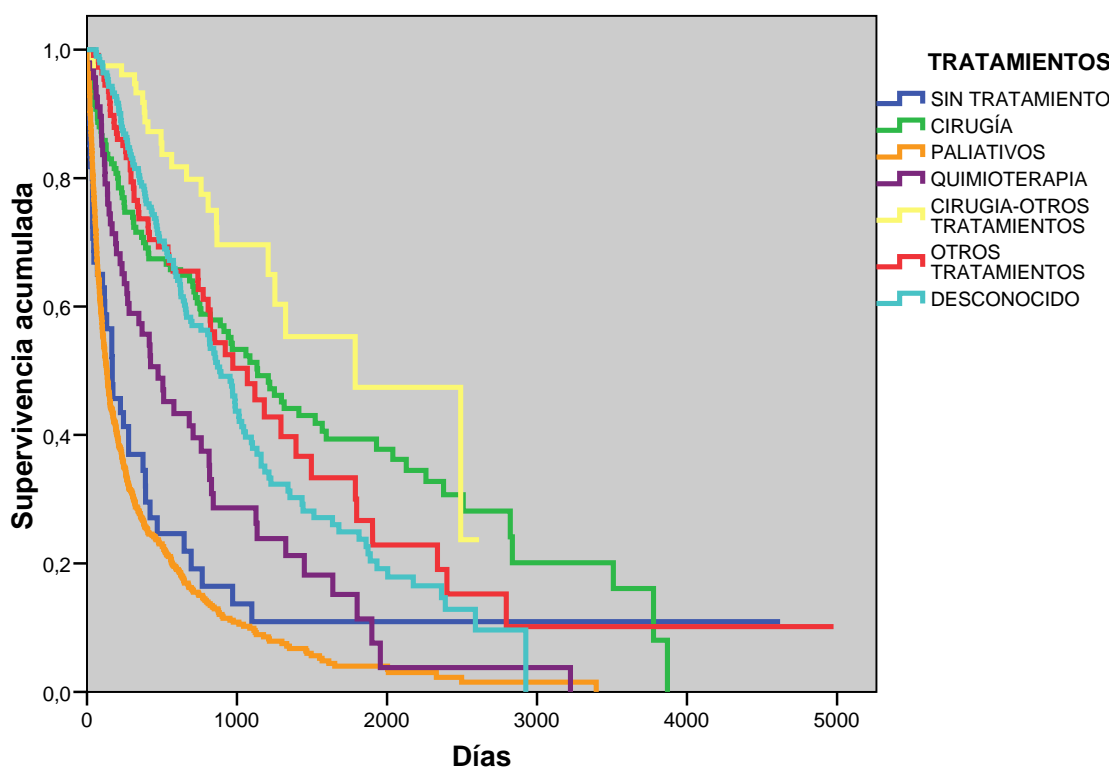


GRÁFICO 16. SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTOS

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Tabla 40. EXPECTATIVA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA POR TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
No TPM	911,047	48,909	815,186	1006,908
Si TPM	448,692	61,224	328,692	568,691
Total	890,656	46,995	798,545	982,767

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la existencia de tumores primarios múltiples respecto a no tenerlos (448 vs. 911 días)

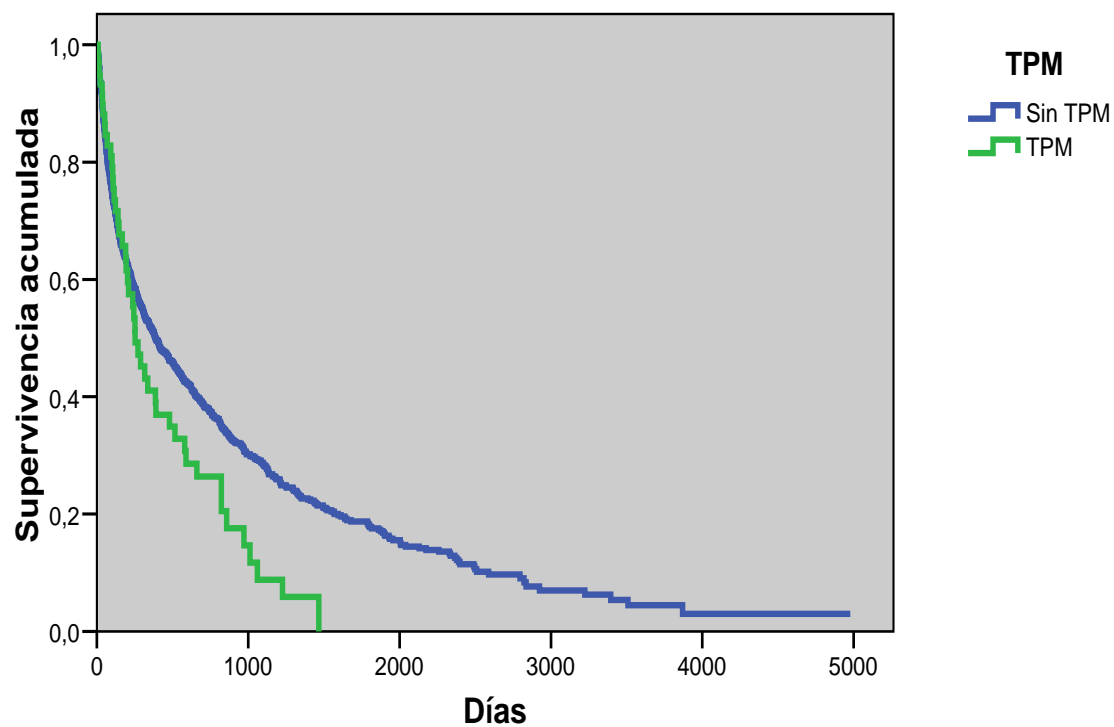


GRÁFICO 17. SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

MODELO DE COX

Tabla 41. RESULTADOS DEL MODELO DE COX: PRIMER MODELO

Variables primer modelo Cox	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% IC para Exp (B)	
							Límite Inferior	Límite Superior
Edad media								
< 65 años	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
65 y más años	,092	,072	1,610	1	,204	1,096	,951	1,263
Sexo								
hombre	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
mujer	-,135	,074	3,305	1	,069	,874	,755	1,011
Extensión tumoral			74,267	3	,000			
In situ/localizado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Regional	,500	,103	23,612	1	,000	1,649	1,348	2,018
Diseminado	,690	,090	58,705	1	,000	1,994	1,671	2,379
Desconocido	,630	,178	12,465	1	,000	1,877	1,323	2,662
Histología			17,035	6	,009			
Neoplasia maligna SAI	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Carcinoma epidermoide	,204	,224	,828	1	,363	1,226	,790	1,904
Adenocarcinoma	,240	,191	1,569	1	,210	1,271	,873	1,849
Colangiocarcinoma	,147	,223	,436	1	,509	1,158	,749	1,792
Hepatocarcinoma	-,047	,083	,325	1	,568	,954	,811	1,122
Hepatoblastoma	-,207	,587	12,406	1	,000	,126	,040	,399
Sarcoma	,191	,391	,240	1	,624	1,211	,563	2,605
Demora								
< 40 días	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
40 y más días	-,541	,074	53,052	1	,000	,582	,503	,673
Tumores Primarios								
Múltiples			2,898	2	,235			
No	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sí	,232	,142	2,660	1	,103	1,261	,954	1,667
Desconocido	-,112	,254	,195	1	,659	,894	,544	1,470
Tratamientos			143,411	6	,000			
Paliativos	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Cirugía	-,813	,121	44,969	1	,000	,444	,350	,563
Sin tratamiento	-,103	,149	,480	1	,488	,902	,674	1,208
Quimioterapia	-,608	,142	18,381	1	,000	,544	,412	,719
Cirugía más otros tratamientos	-,138	,199	48,429	1	,000	,251	,170	,370
Otros tratamientos	-,921	,140	43,581	1	,000	,398	,303	,523
Desconocido	-,938	,104	81,732	1	,000	,392	,320	,480

Se ha construido un primer modelo de Cox, con las variables que habían presentado diferencias estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan y Meier. Los resultados obtenidos han sido los siguientes

- *Primer modelo de Cox:*

Se han comportado como factores pronósticos negativos con respecto a la supervivencia la variable extensión tumoral regional, diseminada y desconocida, respectivamente, con respecto al grupo de referencia ($p = 0,001$).

Como factores pronósticos positivos se han comportado distintas variables que mencionamos a continuación:

La variable sexo femenino se ha comportado como un factor pronóstico positivo, con respecto al grupo de referencia (varones) alcanzando la significación estadística (0,07).

En la variable histología, el hepatoblastoma se muestra como un claro factor pronóstico positivo, con respecto al grupo de referencia neoplasia maligna de hígado SAI, con una $p < 0,001$.

La demora terapéutica de 40 y más días en el análisis de la supervivencia se comporta como un factor pronóstico positivo, lo que a todas luces nos hace pensar que el resultado es “kafkiano”; no es coherente que a mayor espera mayor supervivencia.

En relación a los tratamientos, la cirugía, la quimioterapia, la cirugía más otros tratamientos, otros tratamientos y los tratamientos desconocidos, se comportan en este modelo de Cox, como un factor pronóstico positivo ($p < 0.001$).

El resto de las variables estudiadas (la edad y los tumores primarios múltiples), no resultan estadísticamente significativas y se eliminan de los siguientes modelos.

A la vista de los resultados del primer modelo de Cox, se construye un segundo modelo, con exclusión de la variable edad y tumores primarios múltiples, puesto que no resultan estadísticamente significativas.

Tabla 42. ANÁLISIS DE COX. SEGUNDO MODELO

Variables segundo modelo de Cox	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Sexo								
hombre	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
mujer	-,123	,073	2,838	1	,092	,884	,766	1,020
Extensión tumoral			72,767	3	,000			
In situ/localizado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Regional	,483	,102	22,233	1	,000	1,621	1,326	1,982
Diseminado	,687	,090	58,277	1	,000	1,987	1,666	2,370
Desconocido	,613	,178	11,867	1	,001	1,845	1,302	2,615
Histología			17,238	6	,008			
Neoplasia maligna SAI	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Carcinoma epidermoide	,164	,219	,558	1	,455	1,178	,766	1,811
Adenocarcinoma	,225	,191	1,392	1	,238	1,252	,862	1,819
Colangiocarcinoma	,144	,223	,418	1	,518	1,155	,746	1,787
Hepatocarcinoma	-,056	,082	,461	1	,497	,946	,804	1,111
Hepatoblastoma	-2,11	,587	13,003	1	,000	,121	,038	,381
Sarcoma	,126	,388	,104	1	,746	1,134	,530	2,427
Tratamientos			161,410	6	,000			
Paliativos	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Cirugía	-,849	,118	51,563	1	,000	,428	,339	,539
Sin tratamiento	-,100	,148	,457	1	,499	,905	,677	1,209
Quimioterapia	-,632	,141	20,054	1	,000	,532	,403	,701
Cirugía más otros ttos.	1,425	,196	52,634	1	,000	,240	,164	,353
Otros tratamientos	-,959	,138	48,480	1	,000	,383	,293	,502
Desconocido	-,953	,103	85,596	1	,000	,386	,315	,472
Demora								
< 40 días	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
40 y más días	-,537	,074	52,469	1	,000	,584	,505	,676

- Segundo modelo de Cox:

En este segundo modelo, se observa que el sexo, no resulta estadísticamente significativo, pero dado que el valor de la “p” es de 0.092, podríamos considerarla de nuevo, en un modelo ulterior.

La variable demora terapéutica, sigue manteniendo su significación estadística, sin embargo, se elimina del tercer modelo de Cox ya que se comporta como un factor de confusión.

Tabla 43. ANÁLISIS DE COX. TERCER MODELO

Variables tercer modelo de Cox	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Sexo								
hombre	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
mujer	-,141	,073	3,716	1	,054	,868	,752	1,002
Extensión tumoral			71,903	3	,000			
In situ/localizado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Regional	,531	,102	27,047	1	,000	1,701	1,393	2,079
Diseminado	,655	,090	53,291	1	,000	1,925	1,615	2,296
Desconocido	,618	,178	12,079	1	,001	1,855	1,309	2,629
Histología			19,031	6	,004			
Neoplasia maligna SAI	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Carcinoma epidermoide	,170	,219	,605	1	,437	1,186	,772	1,821
Adenocarcinoma	,163	,190	,737	1	,391	1,177	,811	1,707
Colangiocarcinoma	,099	,223	,196	1	,658	1,104	,713	1,710
Hepatocarcinoma	-,136	,082	2,788	1	,095	,873	,743	1,024
Hepatoblastoma	-2,06	,586	12,421	1	,000	,127	,040	,400
Sarcoma	,028	,388	,005	1	,942	1,029	,480	2,202
Tratamientos			227,994	6	,000			
Paliativos	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Cirugía	-1,05	,115	82,874	1	,000	,350	,280	,439
Sin tratamiento	-,121	,148	,663	1	,416	,886	,663	1,185
Quimioterapia	-,587	,141	17,459	1	,000	,556	,422	,732
Cirugía más otros ttos.	-1,64	,194	71,131	1	,000	,194	,132	,284
Otros tratamientos	-1,11	,136	66,833	1	,000	,329	,252	,430
Desconocido	-1,06	,102	109,838	1	,000	,345	,283	,421

- *Tercer modelo de Cox:*

Se mantienen los resultados del modelo anterior, en lo que se refiere a su comportamiento como factores pronósticos positivos y negativos, y se ha podido comprobar como la variable sexo, ha ganado significación, con respecto al segundo modelo, ha pasado de 0.069 a 0.054, por lo que sí vamos a considerar que el hecho de ser mujer se comporta como un factor pronóstico positivo.

EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

MODELOS INDIVIDUALES. OR CRUDOS

Inicialmente, se determinó el riesgo de morir por un tumor hepático que tendría cualquier individuo de nuestra población hospitalaria que no estuviera expuesto a ninguno de los factores que estudiamos, es decir, β_0 , obteniendo un valor igual a 1.75.

Han mostrado significación estadística:

Edad (OR= 2,262; 95% CI 1,758-2,910; $p<0,0001$)

Histología y concretamente el hepatoblastoma (OR= 0,30; 95% CI 0,009-0,103; $p<0,0001$).

Extensión tumoral y dentro de ella la extensión tumoral regional (OR= 1,891; 95% CI 1,210-2,955; $p<0,0005$) y diseminada (OR= 2,444; 95% CI 1,629-3,666; $p<0,0001$).

Tratamientos y dentro de esta variable los cuidados paliativos (OR= 1,893; 95% CI 1,021-3,509; $p<0,0001$), cirugía y otros tratamientos asociados y otros tratamientos no quirúrgicos (OR= 0,164; 95% CI 0,079-0,342; $p<0,0001$) y (OR= 0,371; 95% CI 0,187-0,736; $p<0,0001$) respectivamente.

Y por último, la variable tumores primarios múltiples (OR= 2,296; 95% CI 1,081-4,876; $p<0,05$).

Por el contrario, el sexo no aporta en este punto nada al riesgo de muerte.

La demora terapéutica mayor de 40 días tras el diagnóstico de tumor hepático, no se ha introducido en el análisis porque con anterioridad en nuestro trabajo hemos visto que se comportaba como un factor de confusión.

MODELO GLOBAL

Los resultados obtenidos en este nuevo análisis, cuando se ha modelado con el conjunto de todas las variables frente a la respuesta, podemos apreciar como sólo mantienen una significación estadística:

Edad mayor de 65 años, la variable histológica de hepatoblastoma, extensión tumoral diseminada, las aptitudes terapéuticas de paliativos y quimioterapia y la cirugía junto a otros tratamientos.

MODELO INICIAL

Este modelo, se construyó en base a la significación obtenida en los modelos individuales y en el global, en todas o en alguna de las variables dummy, incluyendo por tanto: edad, histología, extensión tumoral y tratamientos.

A la vista de los valores de los distintos estadísticos obtenidos, reflejados en la tabla 43, podemos comentar que los coeficientes correspondientes a las variables significativas en el modelo global no se han modificado prácticamente en este nuevo modelo.

STEPWISE

En un siguiente paso, hemos de asegurar que las variables que se han incluido en este modelo inicial, son las que realmente influyen en la respuesta, para ello se realizó un stepwise, que nos puso de relieve que había que eliminar de dicho modelo las variables sexo y tumores primarios múltiples.

Consecuentemente, obtuvimos un modelo inicial definitivo configurado con las variables: edad, histología, extensión tumoral y tratamientos.

La ecuación resultante se obtendrá a partir de la expresión:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 \dots + \beta_n X_n)}}$$

Tabla 44. REGRESIÓN LOGÍSTICA. MODELO DEFINITIVO

Variables Regresión Logística	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Edad media								
< 65 años	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
65 y más años	0,553	0,14	13,85	1	0	1,704	1,287	2,256
Extensión tumoral			11,23	3	0,01			
In situ/localizado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Regional	0,445	0,25	3,069	1	0,8	1,561	0,949	2,568
Diseminado	0,679	0,24	8,342	1	0	1,973	1,244	3,128
Desconocido	0,637	0,46	1,911	1	0,17	1,891	0,766	4,663
Histología			24,76	6	0			
Neoplasia maligna SAI	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Carcinoma epidermoide	0,199	0,52	0,148	1	0,7	1,22	0,442	3,371
Adenocarcinoma	-0,44	0,4	1,2	1	0,27	0,643	0,291	1,418
Colangiocarcinoma	0,042	0,46	0,008	1	0,93	1,043	0,421	2,586
Hepatocarcinoma	0,279	0,19	2,109	1	0,15	1,322	0,907	1,926
Hepatoblastoma	-2,61	0,67	15,22	1	0	0,074	0,02	0,273
Sarcoma	0,531	0,85	0,392	1	0,53	1,701	0,322	8,981
Tratamientos			88,18	6	0			
Sin tratamiento	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Cirugía	-0,14	0,36	0,15	1	0,7	0,871	0,433	1,753
Paliativos								
Quimioterapia	0,949	0,48	3,897	1	0,05	2,584	1,007	6,632
Cirugía más otros ttos	-1,5	0,39	14,91	1	0	0,224	0,105	0,478
Otros ttos no quirúrgicos	-0,48	0,37	1,687	1	0,19	0,617	0,297	1,279
Desconocido	-0,39	0,34	1,276	1	0,26	0,68	0,348	1,328
Constante	0,434	0,38	1,338	1	0,25	1,543		

Supongamos, que tenemos un paciente independientemente del sexo, que tiene 65 o más años, a quien se le ha diagnosticado un hepatoblastoma con extensión tumoral diseminada y se le aplican tratamientos con cirugía y otros tratamientos, quimioterapia y paliativos; en este supuesto el paciente de nuestra población tiene un riesgo de morir de un 31,5%.

Si sustituimos la ecuación anterior, con los datos previamente expuestos:

$$\beta_0 = 0,434$$

$$X_1 = \text{Edad 64 y más años} \quad \beta_1 = 0,533$$

$$X_2 = \text{Histología hepatoblastoma} \quad \beta_2 = -2,608$$

$$X_3 = \text{Extensión tumoral diseminada} \quad \beta_3 = 0,679$$

$$X_4 = \text{Tratamientos paliativos} \quad \beta_4 = 0,736$$

$$X_5 = \text{Tratamiento quimioterápico} \quad \beta_5 = 0,949$$

$$X_6 = \text{Tratamiento cirugía más otros tratamientos} \quad \beta_6 = -1,497$$

Si sustituimos los valores anteriormente expuestos, obtenemos la siguiente ecuación:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(0,434 + 0,533X_1 - 2,608X_2 + 0,679X_3 + 0,736X_4 + 0,949X_5 - 1,497X_6)}}$$

$Y = 31,5\%$ riesgo de muerte suponiendo el supuesto anteriormente descrito.

Asumiendo que nuestro paciente tiene un tumor cuya histología es distinta al hepatoblastoma, la ecuación quedará del siguiente modo y evidentemente en esta situación X_2 sería igual a cero:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(0,434 + 0,533X_1 + 0,679X_3 + 0,736X_4 + 0,949X_5 - 1,497X_6)}}$$

Y = 86% riesgo de muerte para un paciente de nuestra serie, con diagnóstico de cáncer hepático cuya histología no es el hepatoblastoma, manteniendo el resto de características anteriormente expuestas.

Si asumimos ahora que el paciente recibe un tratamiento diferente al quirúrgico, la variable correspondiente tomaría un valor de cero ($X_6=0$) y la ecuación quedará del siguiente modo:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(0,434 + 0,533X_1 + 0,679X_3 + 0,736X_4 + 0,949X_5)}}$$

Y = 96,5% riesgo de muerte para un paciente de nuestra población, si eliminamos la variable hepatoblastoma y cirugía más otros tratamientos.

De igual modo, podríamos averiguar el riesgo de muerte de un paciente que tuviese un hepatocarcinoma u otra forma histológica, sólo tendríamos que sustituir el valor del Beta correspondiente, y así se podría continuar con otras variables, en este caso con las correspondientes al tratamiento.

Nuestra serie está constituida por 1341 casos reclutados durante 19 años, con un seguimiento cuatro veces mayor que el mantenido por los registros poblacionales existentes en nuestro país.

Acercándonos al periodo que publica la IARC en distintas provincias españolas con un tiempo de seguimiento en su mayoría de 5 años entre 1993-1997, se puede apreciar que el número de pacientes diagnosticados en la CAM, en torno a 386 enfermos, está por encima de los casos que publican los diferentes registros poblacionales (Albacete 87, Asturias 266, Canarias 196, Cuenca 59, Gerona 131, Granada 232, Mallorca 138, Murcia 186, Navarra 196, Tarragona 157, Zaragoza 225)(275)

Nuestra población ha ido incrementando su proporción a lo largo de los 3 quinquenios que constituyen el estudio, excepto el último, que como ya se ha comentado sólo esta formado por cuatro años, en el que disminuye ésta, pero hay que comentar que cuando se cierra la recogida de datos es el último día de diciembre, y en nuestra serie los casos alcanzan, en el último periodo, hasta febrero de 2009.

En cualquier caso, este incremento coincide con Bao-Gang Peng et al. (276) y con lo publicado por Zhou XD et al. (158), Angeles Angeles, A et al. (277) y Bruix J et al. (278).

EDAD

La edad media de nuestra población, 64,78 años (Σ 14,61) es superponible con la encontrada por Vergara et al. quienes presentan una media de edad de 68 ± 9 años, si bien, lo refiere a 51 hepatocarcinomas al igual que Rodríguez Vidigal FF et al. en su serie, sensiblemente menor que la nuestra, con una edad media al diagnóstico de 68,5 años (279) (280). No obstante, en nuestra serie se han contemplado también otras histologías. Schoniger-Hekele, en su serie de 248 hepatocarcinomas, refiere una edad media de 63,3 años (281).

En la serie china publicada por Ji-Dong Gao et al. (282) en su serie de 119 hepatocarcinomas la edad media es de 54 años, más joven que la encontrada en nuestro registro, al igual que la publicada por Bao-Gang Peng et al. (53 ± 9) (276).

Al establecer un punto de corte en la variable edad, tomando como referencia la edad media de nuestra serie, entre mayores y menores de 64 años podemos comprobar

como es en el primer grupo etario en el que más se ha presentado la neoplasia objeto de estudio. Resultados similares publica el SEER para el periodo 1992 a 2006, si bien en la serie americana se han contemplado los tumores de las vías biliares (245).

SEXO

La razón de sexo ha sido 2,8:1 (992 vs. 349) coincidiendo prácticamente con lo publicado por Farinati et al., sobre 1.834 hepatocarcinomas, con una coincidencia casi completa con nosotros. (1341 vs. 1834) (283).

Man-Fun Yuen et al. (284) describen en la región de Asia - Pacífico la misma razón de sexo 3:1 excepto para Japón donde en el trabajo publicado por Miki D et al., se ve predominio femenino en las japonesas de edad avanzada (285).

Por otro lado observamos que dentro y fuera de Europa existen diferencias importantes.

En Francia, la razón se eleva a 5,1:1, al igual que en la provincia italiana de Varese y en Ginebra (Suiza) 4,1:1.

En el norte de China la razón de sexo se eleva a 7:1 (282) e incluso la serie publicada por Li G et al. de Guangzhou el ratio asciende a 8:1 (286), duplicando ampliamente las cifras encontradas en nuestra serie.

Sin embargo, encontramos cifras más próximas a nuestros resultados en la serie de Qidong (China) 3,2:1, en la región de Osaka en Japón 3,7:1 siendo la razón más baja en países como Gambia con 2,8:1, Harare (Zimbabwe) 2,4:1 y Cleveland (USA), 2:1. Las prevalencias más similares de presentación de los tumores hepáticos en ambos sexos son las publicadas en Colombia 1,2:1 y Costa Rica (1,6:1)(287).

HISTOLOGÍA

En nuestra serie, observamos que el hepatocarcinoma es el tumor más prevalente (68,7%), seguido de la neoplasia maligna SAI (20,2%) y a una mayor distancia adenocarcinoma (3,7%), colangiocarcinoma (2,5%), carcinoma epidermoide (2,2), hepatoblastoma (2,1%) y sarcoma (0,7%).

W.Thomas London et al. publican que en Estados Unidos el 65% de los tumores hepáticos son hepatocarcinomas, siendo este dato muy similar a lo encontrado en nuestra serie (288).

El SEER publica, referido a los años 1998-2001 que el 74,4% de los tumores primarios de hígado encontrados son hepatocarcinomas y el 18,4% colangiocarcinomas, datos superiores al porcentaje recogido en nuestra serie. Por el contrario, el hepatoblastoma se presenta en un 0,0%, siendo éste último el dato inferior a nuestros resultados (2,1%) (289).

Hart J.R publica en su serie de tumores hepáticos neonatales un 16,5% de hepatoblastomas, dato muy superior a lo encontrado en nuestra población, si bien nosotros hemos detectado 12 casos (0.9%), pero referidos a población de cero años , en cualquier caso sensiblemente menor. (290).

El Serag et al. publican que a nivel mundial el hepatocarcinoma representa el 85-90% de todos los tumores primarios hepáticos (en nuestra serie es un 68,7%), exceptuando la región de Khon Kaen (Tailandia) donde el colangiocarcinoma supera en frecuencia al hepatocarcinoma, dato que difiere de nuestra serie, que representan solo el 2,5% (287). Semejantes a nuestros datos son los resultados de S.-C. Chiang et al. que manifiesta en su trabajo que el colangiocarcinoma representa el 3% de todos los tumores gastrointestinales en el mundo (291).

EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión tumoral, al diagnóstico presentaban el tumor localizado en el 69,6% de los casos (933 pacientes), el 11% afectación regional (148 casos) y el 16,3 % (219 casos) estadio diseminado.

Petry W et al. publican 100 casos de hepatocarcinoma, de los cuales, el 31% se encuentran en estadio localizados en el momento del diagnóstico (292).

Según la serie presentada por Schoniger en la que el 43,5% son tumores multinodulares, y considerando que el propio autor entiende que son tumores de pequeño tamaño y no invasivos, se podrían corresponder con los que en nuestra serie se considera como tumor con extensión de "localizado", (281) encontrando valores inferiores a los de nuestra serie. (69.5% vs. 43.5%)

Sin embargo, en la serie de Papotti se habla que un 8% de los hepatocarcinomas se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad (194).

Contrario a estos datos Hwang JP et al. explican que en su serie de pacientes con hepatocarcinoma el 13,4% presentaba afectación regional, similar a nuestros valores (11% vs. 13%) pero el 65% presenta enfermedad avanzada (293), cifras muy superiores a las nuestras, sólo un 16%.

DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico al tratamiento en nuestra población ha sido de 57,8 días.

En nuestro estudio el punto de corte se ha establecido en los 40 días, siguiendo el consenso alcanzado por el grupo de trabajo de supervivencia de Cáncer del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" y seguido ya por otros investigadores que se han ocupado de otros tipos de neoplasias (Domínguez Gordillo, García Rosado, Romera Garrido, Cabrera Cabrera, García Macarrón, Espinosa Urbina, López Figueras y Rodríguez Arrevola) (246-253).

Por otro lado, en una serie de 48 sujetos con hepatocarcinoma, Huoteh et al. establece un punto de corte en 60 días (294).

El abordaje de la demora es un parámetro que se debe valorar por varias razones, entre otras por la posibilidad de su intervención como una variable independiente en la expectativa de vida los pacientes, además de poder contribuir con la administración sanitaria en el supuesto de que dicho retraso no se comportara como un factor de confusión.

En nuestro caso podemos comprobar como el tratamiento con paliativos se le ha realizado al 81.8% dentro de los primeros 40 días, por ello ya podemos empezar a

pensar que no sería incongruente que la expectativa de vida sea mayor en relación directa al tiempo de demora.

TRATAMIENTO

SECUENCIA DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Como ya se ha apuntado en el capítulo de Sujetos y Métodos, no hemos tenido más remedio que establecer una asociación de los gestos terapéuticos dado el número tan elevado de los mismos, que en el caso de no haberlos agrupado, la dispersión hubiera sido de tal calibre que no podríamos haber efectuado el más mínimo análisis.

Hwang JP et al. hablan que en un 11% de los pacientes con hepatocarcinoma se realizó una resección quirúrgica (293), coincidiendo nuestro resultado (11,6%) con el de su serie. El mismo autor refiere que trata a un 68% de pacientes con enfermedad avanzada, aunque no especifica como, quizás por implementar un gesto paliativo; de ser esto así, el número de pacientes de nuestra serie que ha recibido dicho tratamiento es menor, 49.1%

No coincidimos con Kircher G. et al. (295) quienes publican que en el 10,9% de los pacientes con hepatocarcinoma se les aplicó quimioterapia, dato muy superior a nuestra serie donde solo se aplicó en el 5,07% de los casos y en lo referente a los tratamientos quirúrgicos se aplica en un 27,1% de los casos, no coincidiendo con estos resultados ya que en nuestra serie se realizaron tratamiento solamente quirúrgico en el 11,63% de los pacientes. Sin embargo, los cuidados paliativos se aplicaron al 40,8% de los casos, dato con el que coincidimos, siendo dicha opción terapéutica el 49,1% de nuestra serie.

En el trabajo de Hiraoka et al. (296) al 36% de los tumores se realizó resección quirúrgica, si bien nuestros resultados difieren bastante de este dato aplicándose solo en el 11,6% de nuestra serie; hay que destacar que Hiraoka presenta una muestra inferior a la nuestra (169) y los tumores eran aislados y de pequeño tamaño, inferior a 3 cm.

Guglielmi et al (297) publica que en el 54,5% de los hepatocarcinomas de su serie se aplicó terapia por ablación de radiofrecuencia y al 45,5% se realizó tratamiento quirúrgico, no coincidiendo con lo encontrado en nuestra población, donde los cuidados paliativos se aplicaron en el 49% y la cirugía en el 11,63%

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De los 1341 sujetos de nuestra serie en los que se ha determinado la presencia de tumores primarios múltiples, únicamente en el 4,6% lo presentan. Estos datos difieren de lo publicado por Fernández-Ruiz M. et al., que de 245 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma, el 7,3% presentaba uno o dos tumores malignos extrahepáticos (298). En la misma línea, Wong LL de su serie de 306 pacientes con hepatocarcinoma, el 7,5% presentaba una segunda o tercera neoplasia asociada (299). Onitsuka presenta un 6,8% de tumores primarios múltiples en su serie japonesa de 146 hepatocarcinomas (300). Nzeako et al. habla en su serie norteamericana de un 5,5% de tumores primarios múltiples, lo que se asemeja más con nuestros datos (301).

Sin embargo, la mayor prevalencia la publica Pangher Manzini V. et al en su serie de 143 hepatocarcinomas, presentando un 20,2% de tumores primarios múltiples, quintuplicando el valor de nuestra serie (302) y Riestz T et al. con una prevalencia del 25,7% (303).

EDAD

EDAD Y SEXO

Hemos encontrado unos resultados parecidos a los que publica el SEER, referido al periodo 2.000-2.007, existiendo más varones que mujeres en los dos grupos etarios establecidos (hasta 65 y 65 y más años)(245).

Según se refleja en la tabla 44 adjunta, vemos que coincidimos con los datos publicados en el SEER en el periodo 1999-2001,(Jordania, Egipto e Israel hebreo) donde para los menores de 70 años hay una mayor proporción de hombres diagnosticados de cáncer de hígado y de vías biliares intrahepáticas y, sin embargo, la razón de sexo se invierte para los pacientes de 70 y más años, dato con el que no coincidimos en nuestra serie, si bien hemos de considerar que nuestra división etaria es de menores de 65 y de 65 y más años.

Por otro lado, Chipre presenta datos no coincidentes con ninguno de los anteriores para menores de 70 años y si coincidimos para los pacientes de 70 años y más ,donde se ve una mayor proporción de varones frente a las mujeres (304).

Tabla 45. EDAD Y SEXO: NUESTRA SERIE Y EN PAÍSES DE ORIENTE MEDIO

		TOTAL	MASCULINO	FEMENINO
NOSOTROS	Edad menores de 65 años	39%	82,40%	17,60%
	Edad 65 y más años	61%	68,60%	31,40%
CHIPRE (1998-2001)	Edad hasta 69 años	48%	46,20%	47,10%
	Edad 70 y más años	52%	5380,00%	4710,00%
ISRAEL HEBREO (1996-2001)	Edad hasta 69 años	45%	47,40%	41,00%
	Edad 70 y más años	5520%	5260,00%	5890,00%
ISRAEL ARABE (1996-2001)	Edad hasta 69 años	84%	83,40%	87,60%
	Edad 70 y más años	16%	16,70%	-
EGIPTO (1999-2001)	Edad hasta 69 años	84%	84,50%	79,70%
	Edad 70 y más años	17%	15,50%	20,30%
JORDANIA (1996-2001)	Edad hasta 69 años	79%	79,70%	78,90%
	Edad 70 y más años	2060%	2030,00%	21,10%
U.S. SEER (1999-2001)	Edad hasta 69 años	58%	63,10%	46,10%
	Edad 70 y más años	42%	37,00%	53,90%

EDAD E HISTOLOGIA

Chuang et al. publican que el hepatoblastoma se produce en los menores de 20 años y nuestra serie coincide virtualmente con sus resultados; de un total de 22 neoplasias con esta histología sólo 2 fueron diagnosticadas por encima de los 20 años (305).

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

Según los datos publicados por el SEER en los menores de 65 años, la extensión tumoral localizada se presenta en su serie en el 38,4% de los pacientes, cifra muy semejante a lo encontrada por nosotros. Sin embargo, publican la extensión tumoral regional en el 27,2% de los casos, la extensión a distancia en 19,3% y los tumores de extensión desconocida en el 15,1%. Estos datos difieren de los encontrados en nuestra serie que duplican los valores anteriores.

Para los mayores de 65 años, la extensión tumoral localizada se presenta en los datos del SEER en 35,9%, la extensión tumoral regional en 22,4%, la extensión a distancia en 17% y desconocido en 24,8%, datos muy inferiores a los encontrados en nuestra serie (304).

P.E. Chang et al (306) publican en su artículo que los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en estadio diseminado son más frecuentes en el grupo etario más joven, 83,6% vs. 66,4%, dato contrario a lo encontrado en nuestra población correspondiendo la mayor frecuencia de pacientes con hepatocarcinomas en estadio diseminado al grupo etario de más edad, 37,9% vs. 62,1%.

EDAD Y DEMORA

Al revisar la literatura al respecto hemos encontrado sólo un artículo (294) que de algún modo se ocupa de esta cuestión, donde se concluye que la mortalidad fue tres veces superior entre los pacientes que habían sufrido demora con respecto a los que no; sin embargo es conveniente comentar los siguientes aspectos: su serie es pequeña, sólo

48 hepatocarcinomas, una población sensiblemente más envejecida que la nuestra, 96 años y quizá lo más relevante es que los propios autores comentan la posibilidad de que este hallazgo sea debido simplemente a factores de confusión.

La razón de sexo entre los pacientes que han sufrido demora y los que no, no ha presentado diferencias estadísticamente significativas en el trabajo de Huo T-I et al. y en nuestro caso sucede algo parecido.

EDAD Y TRATAMIENTOS

Nuestros datos coinciden, en líneas generales, con lo publicado por Chang et al. (306), en el sentido que se comprueba como los grupos etarios más jóvenes se han beneficiado de un mayor número de tratamientos, exceptuando los tratamientos paliativos.

La resección quirúrgica se ha efectuado igualmente con mayor frecuencia en los grupos etarios jóvenes, coincidiendo nosotros en este sentido, en que la resección ha sido más frecuente entre los jóvenes, si bien hay que matizar que cuantitativamente ha sido diferente; a nuestros pacientes se les ha efectuado en el 53,2% y 46,8% frente a un 18,2% y un 8,2% de la serie asiática respectivamente.

En cuanto a la quimioterapia, Chang et al. publican en los grupos etarios más jóvenes un 43,6% frente a un 9,1%. En nuestra población, para los grupos etarios más jóvenes, los valores encontrados son del 48,5% frente a 51,5%, dato muy superior a la serie asiática.

Los cuidados paliativos tienen mayor presencia en el grupo de mayor edad con el 54,1% vs. 25,5%, datos inferiores a lo observado en nuestra serie, con un 70,8% vs. 29,2% en los grupos de menor edad.

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La edad media encontrada por De Pangher Manzini et al. (302) para los TPM ha sido de 73 años, resultado similar al encontrado por nosotros, si bien, nuestra serie es

sensiblemente mayor, del 4.1% de TMP el 80,6% se detectaron entre los mayores de 65 años.

Wong LL et al. publican en su serie una edad media de 65,6 años coincidiendo nosotros con su serie (299). Este valor es muy semejante a la serie publicada por Fernández- Ruiz M et al., cuya edad media es de 67,7 años (298).

Igualmente coincidimos con la serie de Koide N. et al., que publican una edad media de 67,1 (307).

Algo parecido nos ha sucedido al compararnos con Onitsuka A et al. que publican una edad media de 63 años para su serie de tumores primarios múltiples al igual que la serie de Takayasu K. et al. de 63,6 años (300, 308).

SEXO

HISTOLOGÍA Y SEXO

Los datos publicados por la comisión de los cuatro países de Oriente Medio y el SEER muestran un mayor porcentaje de carcinoma hepatocelular en varones frente a mujeres, al igual que en nuestra serie, excepto en Chipre, donde la proporción es prácticamente igual. En cuanto a lo publicado para el colangiocarcinoma, la proporción de mujeres supera a la de los varones, coincidiendo con estos resultados en todos los países, excepto en Chipre, donde el varón supera a la mujer.

El hepatoblastoma presenta una distribución por sexos semejante en todos los países, excepto en Israel árabe, donde la mujer presenta un ratio 3 veces superior al varón. Nuestros datos no coinciden con los publicados para este tipo de tumor; no obstante, coincidimos con las cifras de la serie del sarcoma presentando una proporción casi igual para ambos sexos (304).

EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO

Los datos que aparecen en la tabla 45, presentan dos series del SEER desde 1999-2005 y 2000-06 con similitud de valores para ambos sexos.

Si lo comparamos con los datos obtenidos en el presente trabajo, vemos que nuestros pacientes con tumores hepáticos localizados en ambos sexos duplican los

publicados por el SEER. Por el contrario, en el estadio regional, las series del SEER duplican nuestros porcentajes. Para el estadio diseminado, las proporciones se igualan para las tres series y en relación a la extensión tumoral desconocida, nuestros valores son mínimos si los comparamos con los de las series americanas (309).

TABLA 46. EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO

	SEER 1999-2005/2000-06			NOSOTROS		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
Localizado	37 / 37,2%	37 / 37%	37 / 37,1%	69,2%	70,5%	69,6%
Regional	27 / 25,7%	24 / 22,6%	26 / 24,8%	11,5%	9,7%	11%
Diseminado	19 / 18,4%	19 / 17,4%	19 / 18,1%	16%	17,2%	16,3%
Desconocido	17 / 18,7%	21 / 23%	18 / 20%	3,2%	2,6%	3,1%

DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y SEXO

No hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes que han sufrido demora y los que no, en función del género, del mismo modo que lo publicado por Huo T-I et al. (294).

TRATAMIENTOS Y SEXO

La no asociación estadística entre ambas variables resulta muy coherente y lógica, dado el número de sujetos por sexo que tiene nuestra serie.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y SEXO

De Pangher et al. (302) encuentran un 86.2% de los TPM en varones, valores muy parecidos a los detectados por nosotros (80,6%).

Sin embargo, la serie publicada por M Fernández-Ruiz et al. muestra un 63,7% de varones y un 24,4% de mujeres (298).

HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

En la serie de hepatocarcinomas publicada por Chien-Chu L. et al., el 18,9% se presentan diseminados, dato superior a nuestra población, donde sólo el 14% de los hepatocarcinomas tienen extensión diseminada al diagnóstico (310).

La cohorte estudiada por Bustíos Sánchez C. et al. revela que el 12% tienen un estadio localizado en el momento del diagnóstico, el 24% presentan un estadio avanzado y el 20% un estadio terminal, duplicando prácticamente los valores encontrados en nuestra serie (14%) (311).

HISTOLOGÍA Y DEMORA

A priori, no debe existir ninguna asociación entre estas dos variables; por consiguiente, todas las formas histológicas han presentado un retraso en el tratamiento de menos de 40 días.

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS

Si analizamos el hepatocarcinoma por ser el tumor más prevalente en nuestra serie, vemos que el tratamiento quirúrgico se ha aplicado al 13% de los datos. Sin embargo, estos datos difieren notablemente de la serie de hepatocarcinomas publicada por Ziparo V. et al., donde la resección quirúrgica del tumor se ha producido en el 52% (312).

La cohorte de Bustíos Sánchez C. et al. refieren que el 44% de los hepatocarcinomas recibieron tratamiento sintomático por el avanzado estado de la enfermedad, valor semejante al encontrado en nuestra serie, donde el 42,1% de los hepatocarcinomas recibieron tratamientos paliativos.

El 11% recibió quimioterapia, contrastando con el 5,5% de nuestra serie, que es sustancialmente mayor.

El 13,9% de los pacientes con hepatocarcinomas recibieron tratamiento quirúrgico, muy semejante al 13% de nuestra población y la asociación de cirugía más otros tratamientos en la serie peruana aparece en el 5,6% de los casos frente al 7,5% de nuestra población (311).

En la serie publicada por Fernández-Ruiz M. et al., el tratamiento de soporte se aplicó en el 40,9% de hepatocarcinomas, coincidiendo con nuestros datos, la resección quirúrgica en el 11,5% y el trasplante hepático en el 15,4% (298).

Eiji Ando MD et al. (313) publican 572 pacientes con hepatocarcinomas, los cuales los divide en tres series en función de cómo ha sido el diagnóstico. En la primera serie fueron detectados 91 hepatocarcinomas tras seguimiento de controles periódicos en la escuela universitaria de medicina de Kurume, de los cuales el 73% recibieron cirugía, el 23% quimioterapia sistémica y el 4% tratamientos paliativos. En el segundo grupo, fueron detectados tras el diagnóstico en otros centros 301 hepatocarcinomas, de los cuales el 52% recibieron cirugía, el 67% recibió quimioterapia sistémica y el 4% paliativos. Y el último grupo de 182 pacientes con hepatocarcinomas fueron diagnosticados de forma accidental, aplicándose cirugía al 26%, quimioterapia sistémica al 67% y tratamientos paliativos al 7%. Todos estos datos son superiores a los encontrados por nosotros para el tratamiento de los hepatocarcinomas aplicándose en el 13% de los casos cirugía, en el 42,1% tratamientos paliativos y en el 5,5% quimioterapia sistemática.

En relación al hepatoblastoma, Wei T et al. (314) refieren que el mejor tratamiento es una combinación de cirugía con quimioterapia, que se aplicó en el 85% de su serie; sin embargo, en nuestro trabajo, vemos que otros tratamientos es la opción terapéutica con mayor proporción con el 53,6% de los casos y el tratamiento quirúrgico se aplicó al 25% de los casos de nuestra serie y la quimioterapia se aplicó al 10,7% de los casos y la cirugía y otros tratamientos en una proporción muy inferior a la de la serie china solamente en el 7,1%.

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En el trabajo publicado por De Pangher et al., vemos que los tumores primarios múltiples se asocian exclusivamente al hepatocarcinoma en el 20,2% de los casos, dato que difiere de nuestra serie, donde los tumores primarios múltiples se asocian al hepatocarcinoma en aproximadamente el 5% de los casos (302). No obstante nuestros valores se asemejan al trabajo publicado por Fernández-Ruiz F. et al. donde la presencia de tumores primarios múltiples se asocia al hepatocarcinoma en el 7,3% de los casos (298).

EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

En la serie publicada por Huo T-I et al. se ve que hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con hepatocarcinoma con más de 3 meses de demora (88%), que presentan una progresión de la enfermedad y los que tienen una demora inferior a este tiempo (50%), en los que no se ve avance de la enfermedad (294). Además el artículo refleja que el 83% de los hepatocarcinomas que no tuvieron demora en el tratamiento son tumores de < 5 cm. localizados.

Estos datos difieren de lo encontrado en nuestra población, donde el 58,7% de los tumores hepáticos localizados tiene una demora inferior a 40 días y el 41,3% tienen una demora superior a ese tiempo.

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS

Según Cherqui D. et al., se realizó hepatectomía laparoscópica en hepatocarcinomas de < 5mm en el 8,7% de su serie, publicada en 10 años de seguimiento, dato ligeramente inferior al encontrado en nuestra serie (13,7%)(315).

Huang H. Y. et al. publican en su serie de hepatocarcinomas que en los tumores regionales sin afectación extrahepática el 54,4% recibió tratamiento paliativo con TACE, (quimioembolización transarterial) siendo algo menor que lo encontrado en nuestra población (62,8%) (316).

EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En la serie de Fernández-Ruiz M et al., el 61,1% de los tumores primarios múltiples se diagnosticaron en estadio localizado, no coincidiendo con nuestra serie, que es del 4,7%. En estadio avanzado y terminal se diagnosticaron el 16,7% y 5,6% respectivamente, siendo superior a nuestra población que refiere un 5,2% de tumores primarios múltiples diagnosticados en estadio diseminado (298).

TRATAMIENTOS Y DEMORA

Los pacientes de la serie de Huo T-I et al. que no fueron susceptibles de cirugía fueron tratados con quimioembolización transarterial, inyecciones percutáneas de ácido acético y de etanol en el 48%, 35% y 18% respectivamente en los pacientes sin demora terapéutica. Sin embargo, en los pacientes con más de 2 meses de demora los porcentajes ascienden al 56%, 29% y 15% respectivamente (294).

Los valores de la serie de Huo et al. son inferiores a lo recogido en nuestra población, donde el 81,8% recibió paliativos en menos de 40 días de demora; por el contrario sólo el 18,2% fueron tratados según nuestros datos con una demora superior a 40 días.

CAUSA DE MUERTE Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

CAUSA DE MUERTE

En nuestra serie, la muerte por progresión tumoral ha sido del 66,4% de los pacientes, dato similar al encontrado en la serie italiana de Pangher Manzini V et al. donde publican que el 62% de los pacientes fallecen por el hepatocarcinoma y el 6,9% por causas no relacionadas con el tumor (302).

Los datos italianos publicados por Ramacciato et al. sobre hepatocarcinomas presentan un 10,7% de mortalidad global, dato muy inferior al encontrado en nuestra serie, si bien el tamaño tumoral es muy inferior al nuestro (317).

MORTALIDAD

La mayor mortalidad de nuestra serie corresponde a los mayores de 65 años y vemos que estos datos coinciden con los de la IARC de agosto 2009 que en el grupo etario de 65 y más años la mortalidad, prácticamente, se duplica con respecto al de 55 y 60 años, tanto para hombres como para mujeres (273).

MORTALIDAD PREMATURA

La mortalidad quirúrgica ha sido del 9,9% del total de muertos.

La mortalidad prematura en nuestra población a lo largo de los 19 años ha sido del 16,3%; sin embargo, en la serie publicada por Berber E. et al., es del 0,4%, si bien este dato hay que valorarlo con cuidado ya que está referido únicamente a la ablación termal de radiofrecuencia y para tumores irresecables del hígado (318). Una proporción de 5% de mortalidad tras hepatectomía, aparece también en las series publicadas por Poon RT et al. y Torzilli G. et al. sobre 150 y 107 hepatocarcinomas respectivamente (319, 320).

Fong et al. encuentran una mortalidad quirúrgica <2% en su serie de hepatocarcinomas con parénquima hepático normal sin cirrosis ni fibrosis (321), inferior a la nuestra, lo que pudiera deberse a unas condiciones ideales de los pacientes.

En la serie china publicada por Li G et al. referida a 600 tumores primarios del hígado, la mortalidad tras la cirugía dentro del primer mes fue del 4% (286), dato inferior al encontrado en nuestra serie.

En consonancia con estos valores se encuentra la mortalidad postoperatoria del 6,4% publicada por Belghiti J. et al. en su serie de 300 pacientes con hepatocarcinomas (322).

CAUSA DE MUERTE Y EDAD

Los datos publicados por el SEER en relación con la mortalidad del cáncer hepático y la edad en España, vemos que van aumentando progresivamente con la edad y a partir de los 65 años la mortalidad se dispara con respecto a los de < 65 años, dato que coincide con nuestra serie, donde todas las causas de muerte descritas en nuestro trabajo se producen en mayor proporción en los > 65 años.

CAUSA DE MUERTE Y SEXO

La mortalidad publicada por la IARC, en España, es mayor en varones que en mujeres, con una proporción de 2:1. En nuestra serie, la mortalidad arroja un ratio de 2,7:1 para varones frente a las mujeres para las causas de muerte descritas en nuestro trabajo, siendo ligeramente superior al de la IARC.

En la serie de Valean Simona et al. y referida a los quinquenios contenidos en el periodo de tiempo comprendido desde 1.980 a 2.002, se encuentra una distribución de la mortalidad por sexo muy similar a la encontrada por nosotros (323).

La American Cancer Society publica para 2007 y 2008 unas muertes estimadas por cáncer de hígado y vías biliares intrahepáticas doble para varones que para mujeres. (324)

La Canadian Cancer Society publica unas muertes estimadas para el 2008 por cáncer de hígado 3,5 veces mayores para los varones frente a las mujeres (325), superando ligeramente este dato en lo encontrado en nuestra serie.

Chuang S C. et al. publican una serie de datos de mortalidad por hepatocarcinoma para ambos sexos en los distintos países de Europa. En todos ellos, la mortalidad en varones duplica a las mujeres, datos semejantes a los encontrado en nuestra serie, excepto en Lituania cuyos datos de mortalidad son iguales en ambos sexos para este tipo de cáncer. Además en España y en Alemania los datos publicados evidencian una razón de sexo para la mortalidad por hepatocarcinoma de 2,5, y en Francia desde 2000-2003, el ratio es de 4,7 a favor de los varones (305) muy superior a lo encontrado en nuestra población.

CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA

El hepatoblastoma presenta el mayor número de sujetos vivos 25 (89,3%) frente a 3 sujetos fallecidos (10,7%) con este diagnóstico a lo largo de todo nuestro periodo de estudio. Si consideramos las causas de muerte en todas las histologías, la progresión tumoral es la gran protagonista de la mortalidad de todos los tumores en toda la serie. Ante este resultado, coincidimos plenamente con lo publicado por Kosola S et al. donde publican que en su serie de hepatoblastomas y hepatocarcinomas en edad pediátrica de los pacientes que fallecen (el 16,7%) lo hacen por progresión tumoral (326).

CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL

La serie publicada por Huang Y. H. et al. (316) explica que el 6,5% de los pacientes con tumores regionales murieron como consecuencia de complicaciones por el tratamiento paliativo, dato semejante a lo encontrado por nosotros (6,1%).

En el artículo publicado por Wang Y-H et al. en su serie de 127 pacientes con hepatocarcinomas irresecables sin metástasis a distancia, la mortalidad por la recurrencia del tumor primario hepático fue del 24,4%, cifra superior a la encontrada por nosotros (327).

CAUSA DE MUERTE Y DEMORA

Resulta totalmente incoherente que los pacientes que esperan tratamiento desde el diagnóstico en un tiempo menor de 40 días fallezcan más que los que esperan tratamiento más de 40 días; existen razones que justifican esta paradoja, al 63% de los pacientes atendidos antes de 40 días, el tratamiento que se les ha aplicado ha sido paliativo (538/854).

A mayor abundamiento, a otros investigadores les ha sucedido algo parecido a nosotros (García Rosado, Romera Garrido, Cabrera Cabrera, García Macarrón, y López Figueras, Rodríguez Arrevola).(246, 249-253)

CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS

Si analizamos de forma individual las diferentes causas de muerte, vemos que en todas ellas el tratamiento aplicado con mayor frecuencia son los cuidados paliativos. Y de igual modo si analizamos los individuos vivos de nuestra serie también observamos que el tratamiento aplicado con un mayor porcentaje son los cuidados paliativos.

CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En la cohorte estudiada por Kanematsu M et al. el 2,1% de las muertes de los pacientes con tumores primarios múltiples se deben a la progresión del hepatocarcinoma o a sus complicaciones (328).

Shimada M et al. hablan que 2,3% de sus pacientes murió a consecuencia de los tumores primarios múltiples, porcentaje inferior al de nuestra serie (4.7%) (329).

SUPERVIVENCIA CÁNCER DE HÍGADO

A partir de aquí los datos se referirán a mortalidad por progresión tumoral, por lo que la supervivencia será la específica.

Como en la mayoría de los tumores la supervivencia es mínima y lógicamente la mortalidad es máxima durante el primer año, pasando de un 53% a un 39% en el segundo año hasta un 18% de sujetos de nuestra población que sobreviven a los cinco años.

La supervivencia encontrada en nuestra serie es sensiblemente mayor para el primer año que la publicada por EUROCARE 3 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients)(330) (53% vs. 23%), si bien es cierto que en nuestra serie se han analizado pacientes desde un año en adelante, y en la serie europea no se han desagregado por histologías, y sí en la nuestra que hemos contemplado a los hepatoblastomas, lo que en cierto modo pudiera justificar, en parte, esta diferencia.

Al enfrentar la supervivencia a los cinco años con lo publicado por EUROCARE 3 sucede algo parecido, nuestra supervivencia es más del doble que la de la serie europea (18 % vs. 7%).

Si ahora nos comparamos con registros españoles podemos ver que la supervivencia de nuestra serie es mayor al año y a los cinco años; 53% vs. 26% y 18% vs. 10% respectivamente. Queremos comentar que estos datos proceden de registros poblacionales y que no siempre están recogidos todos los casos, este sería uno de los inconvenientes de este tipo de registros, en tanto que en el caso de los hospitalarios la subestimación de casos es menos probable, resaltando que nuestros datos proceden de uno hospitalario.

Al compararnos con los datos del SEER, comprobamos como nuestra supervivencia es también superior al año (53% vs. 39.3%), referida al 2.005, y si ahora vemos la encontrada en la serie americana para los cinco años y referida al 2.001 es también inferior a la nuestra (18% vs. 12%) (245).

Igualmente nuestra supervivencia ha sido mayor que la publicada por la ACS en sus publicaciones de 2.007 y 2.009 (4 y 6% a los cinco años vs. 18% en nuestro caso.)

Los datos publicados por el Fast de 2007 y 2009 (331, 332) muestra la supervivencia a los cinco años en tres periodos de tiempo, 1975-77 con una supervivencia a los cinco años de 4%; el periodo 1984-86 con una supervivencia a los

cinco años de 6% y el último periodo de 1996-2002 con una supervivencia a los cinco años de 10% datos todos ellos inferior a nuestra serie del 18%.

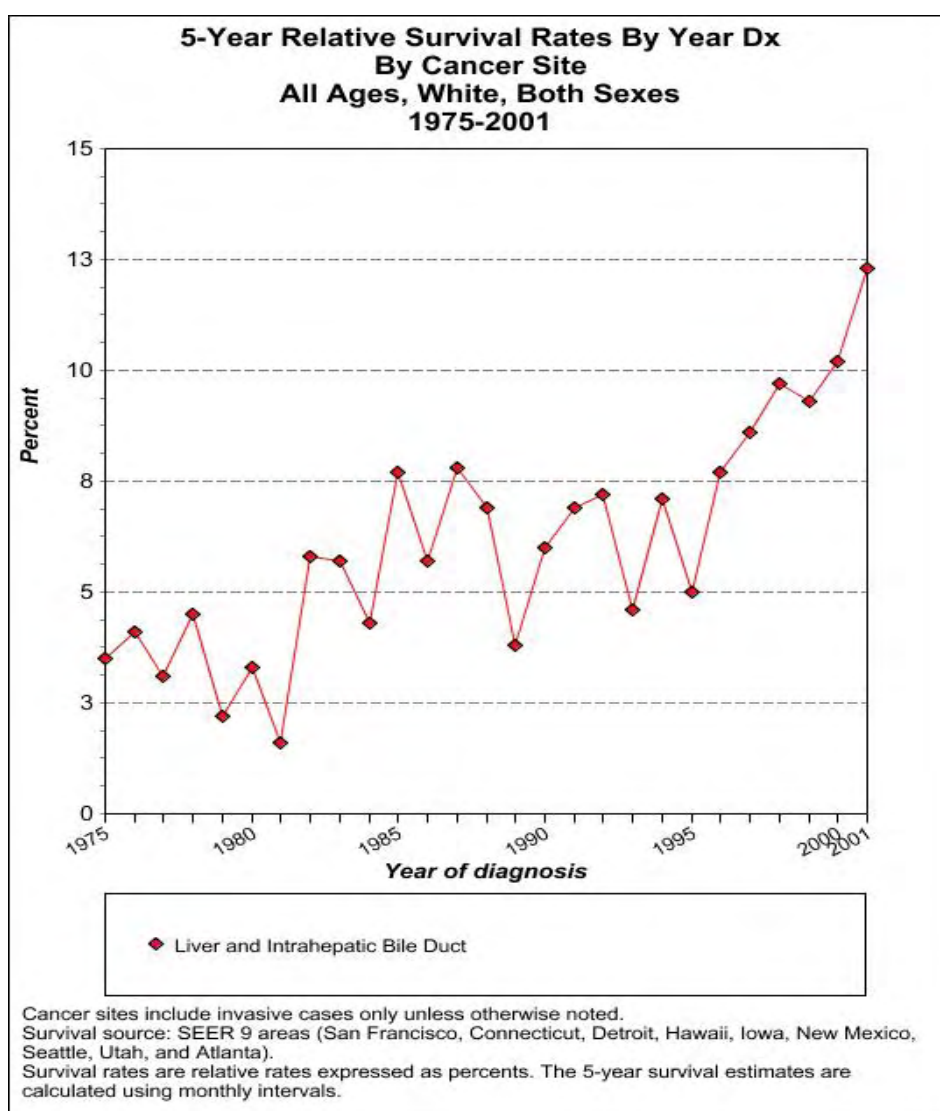


GRÁFICO 18. TASAS DE SUPERVIVENCIA RELATIVA A LOS 5 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO

SUPERVIVENCIA Y EDAD

La supervivencia a los cinco años ha sido mayor en los menores de 65 años; lo mismo que ocurre en la serie publicada por el SEER en el periodo 1999-2005 (245), que arroja una supervivencia de 17.2%, vs. 28 % en nuestro caso, si bien nuestra serie es de mayor duración, lo que lógicamente debiera haber arrojado una menor supervivencia

considerando como han mejorado tanto las técnicas diagnósticas y terapéuticas, especialmente la quimioterapia; un tanto de lo mismo nos ocurre con los mayores de 65 que en nuestra serie ha sido de 11% y en la serie americana ha sido de 7.8%.

En este mismo sentido hemos encontrado diferencias en los grupos etarios que hemos dividido a nuestros pacientes, no coincidiendo con Vergara M. et al. con población hospitalaria.

J Belghiti MD et al. (322) no encuentran diferencias entre los mayores y menores de 70 años (55% vs. 33%. $P=0,9$), en nuestro caso y referido a los menores de 65 la supervivencia es mejor.

SUPERVIVENCIA Y SEXO

En la serie americana publicada por el SEER no han detectado diferencias en cuanto a sexo y supervivencia, sucediéndonos a nosotros lo mismo.

Las estadísticas publicadas por Canadian Cancer Society del 2008 y 2009 muestran que la supervivencia a los cinco años es prácticamente igual no habiendo diferencias estadísticamente significativas para hombres y mujeres (17% vs. 16% para el 2008 y 18% vs. 16% para 2009 respectivamente)(325, 333), coincidiendo igualmente con J Belghiti MD et al. (322)

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

El hepatoblastoma en nuestra serie se ha correspondido con un 2% de las neoplasias hepáticas (28 casos) y lamentablemente no nos hemos podido comprobar con la serie americana que aduce no haber realizado los cálculos pertinentes por haber detectado menos de cinco casos; no obstante, es el que mayor expectativa de vida ha presentado (3.279 días), y hemos encontrado una supervivencia del 92% al primero y quinto año respectivamente. A la vista de estos resultados, vemos que no coincidimos plenamente con lo publicado por Kosola S et al. donde refieren una supervivencia para el hepatoblastoma en edad pediátrica del 100% al primer año y del 80% a los 5 años, ligeramente inferior a lo existente en nuestra serie (326).

El carcinoma hepatocelular en la serie americana presenta una supervivencia de 29.3% y 9% para el primero y quinto año respectivamente, en nuestro caso 56% y 19% para los mismos intervalos, supervivencia sensiblemente mayor, si bien la serie americana ha analizado 9981 casos.

En cuanto al colangiocarcinoma, el SEER encuentra una supervivencia de 24.6% y 4.5%; en nuestra serie la supervivencia alcanzada para esta forma histológica ha sido del 47% y 13% para primero y quinto año respectivamente.

El carcinoma epidermoide alcanza una supervivencia en el primero y quinto año del 28.3% y 8% respectivamente, y para el mismo tumor en nuestra serie la supervivencia ha sido de 31% y 14% respectivamente.

Tabla 47. SUPERVIVENCIA AL 1º Y 5º AÑO

	SEER (1988-2001)		NOSOTROS (1990-2008)	
	1º AÑO	5º AÑO	1º	5º
HEPATOBLASTOMA	-----	-----	92%	92%
HEPATOCARCINOMA	29,3%	9%	56%	19%
COLANGIOCARCINOMA	24,6%	4,5%	47%	13%
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	28,3%	8%	31%	14%

Los artículos publicados por El- Serag H B et al. (334) y por Cance WG et al. (335) muestran que la supervivencia del carcinoma hepatocelular al año y a los cinco años es de 23% y 5% respectivamente, datos inferiores a nuestra serie de hepatocarcinomas que a los mismos años la supervivencia de nuestra población es del 56% y 19%, superior a las series americanas.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Como era de esperar la extensión localizada es la que mayor expectativa de vida ha presentado en nuestra serie, seguida de la extensión regional y por último la diseminada. Si vemos la supervivencia de cada una de estas situaciones al año y a los cinco años, corresponde a la extensión localizada el 63% vs. 22%; la extensión regional el 30% vs. 10% y la extensión diseminada el 25% vs. 3% respectivamente.

Los datos publicados por el SEER de 1999-2005 muestran que la supervivencia a los 5 años para la extensión localizada es del 25,7%, la extensión regional del 8,5% y la extensión diseminada del 2,4%, datos muy similares a los encontrados en nuestra población (245).

En un monográfico, publicado por el SEER en relación al periodo 1988-2001 (289), se describe una supervivencia para la extensión localizada al año y a los cinco años de 46,9% vs. 18,1%; para la extensión regional de 27,5% vs. 6,1% y para la extensión diseminada 12,3% vs. 1,8%, datos todos ellos en consonancia con lo encontrado en nuestra población.

Robert J. Wong et al. (336), publican que a los 3 años la supervivencia para el carcinoma hepatocelular localizado para los periodos 1973-1977 y 1998-2001 es del 15,4% y 26,1% respectivamente. Nuestros datos arrojan el 36% a los 3 años para la extensión localizada, si bien hay que considerar más grupos histológicos que los del artículo.

Makuuchi et al. (337) exponen en su trabajo una supervivencia a los 5 años del 44% para pacientes con hepatocarcinomas de menos de 5 cm. de diámetro en estadio localizado, dato éste muy superior al nuestro (22%) si bien hemos de referir que el número de hepatocarcinomas es 3 veces inferior al encontrado en nuestra población.

P.E. Chang et al. (306) publican que en los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en estadio localizado, la media de supervivencia para los grupos etarios más jóvenes es mayor frente a los de más edad (51,2 meses vs. 11,6 meses). Sin embargo, los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en estadio diseminado no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre mayores y menores; no obstante el punto de corte para establecer los dos grupos etarios empleado ha sido de 40 años. (En nuestro caso ha sido de 65 años)

SUPERVIVENCIA Y DEMORA

La supervivencia en nuestra población para una demora de más de 40 días desde el diagnóstico al tratamiento es de 1329 días vs. 625 para una demora menor de 40 días.

A idénticos resultados han llegado (García Rosado, Romera Garrido, Cabrera Cabrera, García Macarrón, López Figueras y Rodríguez Arrevola) (246, 249-253) quienes demuestran que se trataba de pacientes en estadios avanzado de su proceso, e incluso

eligiendo al azar 31 historia clínicas se objetiva que de ellos el 74% ingresan en los centros hospitalarios con carácter de urgencia.

Por otra parte el 81% de los tratamientos paliativos, como ya hemos comentado, se indicaron dentro de los primeros 40 días, razón por la cual se podría justificar la diferencia en el número de días de mayor supervivencia entre los que esperaron más de 40 días.

Ante estos resultados y los encontrados por los investigadores arriba referenciados podríamos pensar que esta variable se comporta como un factor de confusión.

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Liu JH et al. (338) encuentran en 4.008 hepatocarcinomas pequeños unifocales y no metastáticos una supervivencia a los cinco años del 33% para los que recibieron cirugía frente al 7% que no recibió cirugía, dato semejante a lo encontrado en nuestra población que los pacientes que recibieron cirugía a los cinco años presentan una supervivencia del 39%.

Li G et al. (286) publican en su serie de hepatocarcinomas tratados con cirugía pero refiriéndose únicamente a tumores localizados, una supervivencia al año, cinco y diez años del 87,8%, 54% y 43% respectivamente. Los datos obtenidos de nuestro registro son inferiores, 71%, 39% y 16% si bien hemos de considerar que hemos incluido la extensión regional y diseminada y distintas histologías.

El estudio multicéntrico publicado por Farinati F. et al. (339) refiere que la mejor supervivencia en relación al tratamiento del hepatocarcinoma se obtiene con el transplante ortotópico del hígado con una media de 79 meses, la resección hepática junto con la ablación termal de radiofrecuencia tiene una media de supervivencia de 45 meses y el peor pronóstico es para los cuidados paliativos con una media de 12 meses. Si comparamos estas cifras con los obtenidos de nuestra población vemos que los resultados son coincidentes así, para los pacientes que se les realiza cirugía tenemos una media de supervivencia de 52 meses, para la quimioterapia de 25 meses y para los pacientes que se les aplica tratamientos paliativos, la media de supervivencia son 12 meses, aunque no coincidan estrictamente las técnicas utilizadas en los tratamientos

Hwang P J. et al. (293) destaca que los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en estadios precoces que recibieron cirugía presentan los mejores resultados en relación a la supervivencia con una media de 34,6 meses y si se les aplicó quimioterapia la media de supervivencia fue de 8,9 meses, datos inferiores a nuestra serie.

Por otro lado en el artículo mencionan que la unión de cirugía más quimioterapia no mejora las cifras de supervivencia en relación con la cirugía únicamente.

Como puede observarse estas cifras son inferiores a las encontradas en nuestra población si bien el tratamiento con cirugía solo o asociado a otros tratamientos presenta las mayores cifras de supervivencia en nuestro caso 52 y 56,4 meses respectivamente.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En relación con la supervivencia y los tumores primarios múltiples, los artículos revisados no muestran influencia en la supervivencia por este hecho, pese a encontrar en nuestra población diferencias estadísticamente significativas en los resultados de supervivencia. Sin embargo no ha sucedido esto en otros trabajos que han seguido la misma metodología nuestra Cabrera, Macarrón. Y si coincidimos con Fernández Ruiz et al. (298) que explica que la supervivencia al año es del 75% en su serie de hepatocarcinomas con tumores primarios múltiples, similar a la de otras series de hepatocarcinomas sin tumores primarios múltiples publicada por Martins et al. (68%) y por Pascual et al. (65%)(340, 341). En nuestra población, los casos con tumores primarios múltiples sobreviven al primer año un 45%, inferior a la serie anteriormente mencionada y dentro de nuestra población los casos que no tienen asociados tumores primarios múltiples al primer año sobreviven un 53% cifra similar al anterior.

Wong LL. et al. (299) publican que la supervivencia de hepatocarcinomas asociados a tumores primarios múltiples al año y a los dos años es de 75% y 30% respectivamente, datos semejantes a los encontrados en nuestra población de 45% y 29%. Y para los hepatocarcinomas sin tumores primarios múltiples asociados publica una supervivencia del 54,6% y 41,1% respectivamente. Si comparamos estas cifras con nuestros resultados vemos que los datos son prácticamente iguales del 53% y 39%.

Wong no encuentra diferencias estadísticamente significativas en estos datos y sugiere que los tumores primarios múltiples no confieren peor pronóstico.

DISCUSIÓN DEL COX

Hemos construido tres modelos atendiendo a los valores que habían resultado estadísticamente significativos en los análisis previos.

Para adoptar uno u otro modelo, hemos recurrido a la valoración de un test de verosimilitud, en este caso, $-2 \log$ del test de verosimilitud, a ello hemos añadido el hecho de no introducir en el modelo final, el tercero, la demora en el tratamiento ya que a nuestro juicio, se comporta como un claro factor de confusión porque la demora terapéutica de 40 y más días, en el análisis de la supervivencia se comporta como un factor pronóstico positivo, a mayor espera mayor supervivencia, lo cual no es coherente y además el 81% de los pacientes que han recibido tratamiento paliativo lo han hecho dentro de los primeros 40 días. Por todo ello, pese a la significación estadística, se ha decidido eliminarlo del tercer modelo de Cox.

Algo parecido con la demora terapéutica, les ha sucedido a otros investigadores, como ya hemos apuntado (García Rosado, Romera Garrido, Cabrera Cabrera, García Macarrón, y López Figueras, Rodríguez Arrevola).(246, 249-253).

Farinati F et al. (339) encuentran una asociación entre la edad y la mortalidad, al aumentar la edad disminuye la supervivencia. El hecho de ser varón incrementa el riesgo de muerte. No coincidiendo nosotros con él en lo que respecta a la edad, pero sí, en el hecho de ser mujer, que se comporta como un factor de pronóstico positivo.

Hwang P. Jessica et al.(293) publican que en el análisis del Cox, el sexo masculino es un factor pronóstico negativo en la supervivencia por hepatocarcinoma, frente al sexo femenino. Nosotros hemos encontrado tanto en el primer modelo, segundo y tercer modelo de Cox, que el sexo femenino se comporta como un factor pronóstico positivo.

En relación con la extensión diseminada, el artículo publica que se comporta como un factor pronóstico negativo, con más riesgo de fallecimiento que en el resto de extensiones tumorales y tiene una $p < 0,001$, coincidiendo nuestro análisis plenamente con sus resultados.

Van TT Nguyen et al. (342) publican, que en la supervivencia del hepatocarcinoma se muestra como un factor pronóstico negativo la extensión tumoral regional y diseminada ($p < 0,0001$); nuestros resultados coinciden prácticamente con su publicación.

Pik-Eu Chang et al. (306) publican en su artículo que la resección quirúrgica se comporta como un factor pronóstico positivo, encontrando una supervivencia de 97.1 meses (95%:33-160). Al sumar los tratamientos quirúrgicos hallados en nuestra población, encontramos una supervivencia de 3274 días (109 meses) coincidiendo con esos resultados.

El análisis multivariante publicado por Y. H. Huang et al. (343) describe que la quimioterapia intraarterial y la embolización arterial transcatéter se comportan como factores pronósticos positivos, con una mejor supervivencia en relación con el tratamiento de soporte ($p<0,001$.) que se toma de referencia, coincidiendo con sus resultados.

En el artículo publicado por Teh-Ia Huo et al. (294) en su modelo de Cox ajustado, la demora terapéutica de más de tres meses entre diagnóstico y tratamiento se comporta como un factor pronóstico negativo, asociado a una peor supervivencia, OR=3,67 (95% CI 1,62-8,29, $p=0,002$). Sin embargo, en nuestro trabajo hemos demostrado que la demora terapéutica se comporta como un factor de confusión y nuestro punto de corte se estableció en los 40 días.

DISCUSIÓN DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA

De acuerdo con el modelo definitivo y una vez resuelto, podemos afirmar que un paciente que cumple todos y cada uno de los requisitos de las variables incluidas en dicho modelo tienen un 31% de probabilidad de morir.

Si ahora intentamos “pesar” la variable hepatoblastoma, que se ha mostrado siempre como un potente factor pronóstico positivo y así lo avalan los resultados anteriores, tanto en el modelo de Cox, como en la expectativa de vida calculada por Kaplan Meyer y abalada por la literatura (344-346), damos un salto cuantitativo puesto que al tener una histología diferente al hepatoblastoma, la probabilidad de morir pasa del 31% al 86% respectivamente.

Con el mismo razonamiento anterior, hemos eliminado los tratamientos de cirugía más otros tratamientos, evidentemente para pacientes sin hepatoblastoma y hemos podido comprobar como se incrementa la probabilidad de muerte, lo que de algún modo habíamos visto con los análisis anteriores (Cox y Kaplan Meyer).

Igualmente la literatura avala una mejor supervivencia en sujetos con tratamientos multidisciplinarios con respecto a los monodisciplinarios (314, 344, 347).

En esta ocasión, el incremento es bastante mayor que en el primer supuesto, pasando de un 31% a un 96,5% e igualmente se ha incrementado con respecto a la segunda situación de un 86% a un 96,5% la probabilidad de morir.

Conviene aclarar no obstante, que todos nuestros pacientes se encontraban en situación de extensión diseminada de ahí la alta probabilidad de muerte incluyendo los tres grandes bloques de tratamientos o no.

1. La edad media de nuestra serie ha sido de 65,25 años, con una desviación típica de 14,61. La edad mínima se presentó en pacientes menores de 1 año y la máxima en pacientes de 95 años. La razón de sexo ha sido de 2,84
2. La mayoría de los tumores fueron diagnosticados en estadio localizado lo que equivale al 69,6% de los casos (933 pacientes)
3. Los cuidados paliativos fue la opción terapéutica más frecuente, recibido por un 49,1% de los casos seguido de cirugía, con la que fueron tratados el 11,6% de los tumores.
4. El tipo histológico más frecuente han sido los hepatocarcinomas con un total de 915 casos, seguido de neoplasia maligna SAI con 235 casos.
5. La presencia de tumores primarios múltiples se produce en el 4,1% de los pacientes.
6. La supervivencia total de nuestra serie al primer año ha sido del 53%, al quinto año del 18 % y al décimo año del 5%.
7. La mortalidad total de la serie durante los 19 años que ha durado el estudio ha sido del 75,3% siendo la mortalidad prematura del 16,9% (227 casos) y la mortalidad tardía, después de los 30 días ha sido del 54,4% (730 pacientes).
8. En nuestra serie se han comportado como factores pronósticos negativos:
 - a. La variable extensión tumoral “regional”, “diseminada” y “desconocida”, con respecto a la “in situ/localizada”.

Por otro lado se han comportado como factores pronósticos positivos:

- a. El sexo femenino con respecto al sexo masculino
 - b. En la variable histología el hepatoblastoma con respecto al grupo de referencia, neoplasia maligna SAI.
 - c. La cirugía, la quimioterapia, la cirugía más otros tratamientos, otros tratamientos y los tratamientos desconocidos con respecto a los cuidados paliativos como grupo de referencia.
9. La demora desde la fecha de diagnóstico al inicio de tratamiento, no ha influido en la supervivencia. La demora terapéutica de 40 y más días se ha comportado como un factor de confusión

10. Se ha desarrollado una ecuación que de algún modo ayudaría al clínico que ejerce su profesión en la Comunidad Autónoma de Madrid, a poder cuantificar las probabilidades de muerte que presentan estos pacientes atendiendo a edad, anatomía patológica, extensión tumoral, gestos terapéuticos y la presencia de tumores primarios múltiples.

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr; 55(2):74-108.
2. Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol.* 2009; 44 Suppl 19:102-7.
3. Pons-Renedo F, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: a clinical update. *MedGenMed.* 2003 Jul 22; 5(3):11.
4. World Health Organization. Mortality Database. WHO Statistical Information System. [cited]; Available from: <http://www.who.int/whosis>.
5. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999 Mar 11; 340(10):745-50.
6. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver.* 2000 Jul;20(4):312-8.
7. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM., . GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
8. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1999 Apr 10;353(9160):1253-7.
9. Hanley AJ, Choi BC, Holowaty EJ. Cancer mortality among Chinese migrants: a review. *Int J Epidemiol.* 1995 Apr;24(2):255-65.
10. Di Bisceglie AM, Carithers RL, Jr., Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998 Oct;28(4):1161-5.
11. Davila JA, Petersena NJ, Nelson HA, El-Serag HB. Geographic variation within the United States in the incidence of hepatocellular carcinoma. *J Clin Epidemiol.* 2003 May;56(5):487-93.
12. Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Mar;24(3):346-53.
13. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet.* 1997 Oct 18;350(9085):1142-3.
14. Montella M, Crispo A, Izzo F, Ronga D, Tamburini M, De Marco M, et al. HCV and hepatocellular carcinoma: A case-control study in an area of hyperendemicity. *Int J Mol Med.* 2000 Nov;6(5):571-4.
15. Stroppolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol.* 1998 Dec;29(6):944-52.
16. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tasopoulos N, Lagiou P, et al. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer Causes Control.* 2000 Feb;11(2):171-5.
17. Yuan JM, Govindarajan S, Henderson BE, Yu MC. Low prevalence of hepatitis C infection in hepatocellular carcinoma (HCC) cases and population controls in Guangxi, a hyperendemic region for HCC in the People's Republic of China. *Br J Cancer.* 1996 Aug;74(3):491-3.
18. Sarin SK, Thakur V, Guptan RC, Saigal S, Malhotra V, Thyagarajan SP, et al. Profile of hepatocellular carcinoma in India: an insight into the possible etiologic associations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Jun;16(6):666-73.
19. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001 Feb;5(1):87-107, vi.
20. World Health Organization. Fact sheet N297. February 2006. [cited 2010 3 March]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297>.
21. Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* Sep 9;29(36):4989-5005.
22. Thomas MB, Abbruzzese JL. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):8093-108.

23. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16.
24. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 1997 Feb;8(2):117-36.
25. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist*. 2006 Jul-Aug;11(7):790-800.
26. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):529-38.
27. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat*. 2004 Sep;11(5):383-93.
28. Matsuzaki Y, Sato M, Saito Y, Karube M, Doy M, Shoda J, et al. The role of previous infection of hepatitis B virus in Hbs antigen negative and anti-HCV negative Japanese patients with hepatocellular carcinoma: etiological and molecular biological study. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999 Sep;18(3):379-89.
29. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S4-S12.
30. Kim KA, Lin W, Tai AW, Shao RX, Weinberg E, De Sa Borges CB, et al. Hepatic SOCS3 expression is strongly associated with non-response to therapy and race in HCV and HCV/HIV infection. *J Hepatol*. 2009 Apr;50(4):705-11.
31. Tai AW, Chung RT. Treatment failure in hepatitis C: mechanisms of non-response. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):412-20.
32. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995 May 1;122(9):664-75.
33. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):212-25.
34. Branda M, Wands JR. Signal transduction cascades and hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2006 May;43(5):891-902.
35. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1312-27.
36. Bugianesi E. Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22 Suppl 2:40-3.
37. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2002 Aug;31(4):339-46.
38. Wang XW, Hussain SP, Huo TI, Wu CG, Forgues M, Hofseth LJ, et al. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181-182:43-7.
39. Feitelson MA, Pan J, Lian Z. Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):339-54.
40. Marotta F, Vangieri B, Cecere A, Gattoni A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma is multifactorial event. Novel immunological treatment in prospect. *Clin Ter*. 2004 May;155(5):187-99.
41. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2007 Feb;27(1):55-76.
42. Schmitz KJ, Wohlschlaeger J, Lang H, Sotiropoulos GC, Malago M, Steveling K, et al. Activation of the ERK and AKT signalling pathway predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma and ERK activation in cancer tissue is associated with hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):83-90.
43. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Jul;28(1):68-77.

44. Poon RT, Lau C, Yu WC, Fan ST, Wong J. High serum levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Oncol Rep.* 2004 May;11(5):1077-84.
45. Li XM, Tang ZY, Zhou G, Lui YK, Ye SL. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998 Mar;17(1):13-7.
46. Zhou J, Tang ZY, Fan J, Wu ZQ, Li XM, Liu YK, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000 Jan;126(1):57-61.
47. Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *J Gastroenterol.* 2009;44 Suppl 19:96-101.
48. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003 Feb;23(1):47-58.
49. Satyanarayana A, Manns MP, Rudolph KL. Telomeres and telomerase: a dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):276-83.
50. Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene.* Apr 22;29(16):2309-24.
51. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1655-69.
52. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med.* 1981 Oct 29;305(18):1067-73.
53. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):760-77.
54. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol.* 2002 Jun;83(Pt 6):1267-80.
55. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int.* 2005 Dec;25(6):1097-107.
56. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology.* 2002 Jun;122(7):1756-62.
57. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):177-82.
58. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology.* 2001 May;120(6):1564-5.
59. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Feb 16;97(4):265-72.
60. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16):1134-43.
61. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb;17(2):165-70.
62. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis.* 2007 Jan 1;195(1):5-11.
63. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006 Jan 4;295(1):65-73.
64. Wu CF, Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Tsai KS, et al. Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men. *Carcinogenesis.* 2008 Jan;29(1):106-12.

65. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):678-86.
66. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1797-803.
67. Thakur V, Guptan RC, Malhotra V, Basir SF, Sarin SK. Prevalence of hepatitis B infection within family contacts of chronic liver disease patients--does HBeAg positivity really matter? *J Assoc Physicians India*. 2002 Nov;50:1386-94.
68. Leenders MW, Nijkamp MW, Borel Rinkes IH. Mouse models in liver cancer research: a review of current literature. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 7;14(45):6915-23.
69. Tennant BC, Toshkov IA, Peek SF, Jacob JR, Menne S, Hornbuckle WE, et al. Hepatocellular carcinoma in the woodchuck model of hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S283-93.
70. Jacob JR, Sterczar A, Toshkov IA, Yeager AE, Korba BE, Cote PJ, et al. Integration of woodchuck hepatitis and N-myc rearrangement determine size and histologic grade of hepatic tumors. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1008-16.
71. Garner MM, Raymond JT, Toshkov I, Tennant BC. Hepatocellular carcinoma in black-tailed prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*): tumor morphology and immunohistochemistry for hepadnavirus core and surface antigens. *Vet Pathol*. 2004 Jul;41(4):353-61.
72. Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, et al. TGF[beta]-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. *Oncogene*. 29(12):1787-97.
73. Sherlock S. Viruses and hepatocellular carcinoma. *Gut*. 1994 Jun;35(6):828-32.
74. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, Tanaka E, Iino S, Suzuki H, et al. A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*. 1991 Jan 15;67(2):429-33.
75. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):226-8.
76. Hadziyannis S, Tabor E, Kaklamani E, Tzonou A, Stuver S, Tassopoulos N, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infections in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1995 Mar 3;60(5):627-31.
77. Bukh J, Miller RH, Kew MC, Purcell RH. Hepatitis C virus RNA in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Mar 1;90(5):1848-51.
78. Mangia A, Vallari DS, Di Bisceglie AM. Use of confirmatory assays for diagnosis of hepatitis C viral infection in patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 1994 Jun;43(2):125-8.
79. Gerber MA, Shieh YS, Shim KS, Thung SN, Demetris AJ, Schwartz M, et al. Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*. 1992 Dec;141(6):1271-7.
80. Takeda S, Shibata M, Morishima T, Harada A, Nakao A, Takagi H, et al. Hepatitis C virus infection in hepatocellular carcinoma. Detection of plus-strand and minus-strand viral RNA. *Cancer*. 1992 Nov 1;70(9):2255-9.
81. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):34S-8S.
82. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991 Sep 5;325(10):675-80.
83. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet*. 1995 Feb 18;345(8947):413-5.
84. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999 Aug 3;131(3):174-81.

85. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2132-7.
86. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2003 Apr 15;157(8):674-82.
87. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med*. 1988 May 26;318(21):1355-62.
88. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1107-19.
89. Fellows IW, Stewart M, Jeffcoate WJ, Smith PG, Toghill PJ. Hepatocellular carcinoma in primary haemochromatosis in the absence of cirrhosis. *Gut*. 1988 Nov;29(11):1603-6.
90. Blumberg RS, Chopra S, Ibrahim R, Crawford J, Farraye FA, Zeldis JB, et al. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Nov;95(5):1399-402.
91. Qu D, Teckman JH, Perlmutter DH. Review: alpha 1-antitrypsin deficiency associated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997 May;12(5):404-16.
92. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol*. 1998 Jun;22(6):742-8.
93. Rabinovitz M, Gavalier JS, Kelly RH, Prieto M, Van Thiel DH. Lack of increase in heterozygous alpha 1-antitrypsin deficiency phenotypes among patients with hepatocellular and bile duct carcinoma. *Hepatology*. 1992 Mar;15(3):407-10.
94. Propst T, Propst A, Dietze O, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol*. 1994 Dec;21(6):1006-11.
95. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1992 Apr 18;339(8799):943-6.
96. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 Jan-Feb;3(1):3-10.
97. Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G-->T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Sep 15;90(18):8586-90.
98. Kaewkes S. Taxonomy and biology of liver flukes. *Acta Trop*. 2003 Nov;88(3):177-86.
99. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):321-2.
100. Infection with liver flukes (*Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus* and *Clonorchis sinensis*). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*; ; 1994. p. 61:121-75.
101. Lim MK, Ju YH, Franceschi S, Oh JK, Kong HJ, Hwang SS, et al. *Clonorchis sinensis* infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Jul;75(1):93-6.
102. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol*. 1996 Oct;25(5):933-40.
103. Choi D, Lim JH, Lee KT, Lee JK, Choi SH, Heo JS, et al. Cholangiocarcinoma and *Clonorchis sinensis* infection: a case-control study in Korea. *J Hepatol*. 2006 Jun;44(6):1066-73.
104. Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun SC, Oh HC, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul;103(7):1716-20.
105. Shin HR, Oh JK, Lim MK, Shin A, Kong HJ, Jung KW, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. Jul;25(7):1011-6.

106. Sithithaworn P, Tesana S, Pipitgool V, Kaewkes S, Pairojkul C, Sripa B, et al. Relationship between faecal egg count and worm burden of *Opisthorchis viverrini* in human autopsy cases. *Parasitology*. 1991 Apr;102 Pt 2:277-81.
107. Sirisinha S, Chawengkirttikul R, Sermswan R, Amornpant S, Mongkolsuk S, Panyim S. Detection of *Opisthorchis viverrini* by monoclonal antibody-based ELISA and DNA hybridization. *Am J Trop Med Hyg*. 1991 Feb;44(2):140-5.
108. Thammapalerd N, Tharavanij S, Nacapunchai D, Bunnag D, Radomyos P, Prasertsiriroj V. Detection of antibodies against *Opisthorchis viverrini* in patients before and after treatment with praziquantel. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1988 Mar;19(1):101-8.
109. Wongsaroj T, Sakolvaree Y, Chaicumpa W, Maleewong W, Kitikoon V, Tapchaisri P, et al. Affinity purified oval antigen for diagnosis of *Opisthorchiasis viverrini*. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2001 Dec;19(4):245-58.
110. Waikagul J, Dekumyoy P, Chaichana K, Thairungroje Anantapruti M, Komalamisra C, Kitikoon V. Serodiagnosis of human opisthorchiasis using cocktail and electroeluted *Bithynia* snail antigens. *Parasitol Int*. 2002 Sep;51(3):237-47.
111. Watthanakulpanich D, Waikagul J, Anantaphruti MT, Dekumyoy P. Evaluation of *Bithynia funiculata* snail antigens by ELISA-serodiagnosis of human opisthorchiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1997 Sep;28(3):593-8.
112. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 1995 Jul-Aug;19(4):637-41.
113. Kim YT, Byun JS, Kim J, Jang YH, Lee WJ, Ryu JK, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*. 2003 Jan-Feb;50(49):8-12.
114. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol*. 1997 Sep;27(3):512-6.
115. Floreani A, Baragiotta A, Baldo V, Menegon T, Farinati F, Naccarato R. Hepatic and extra-hepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999 May;29(5):1425-8.
116. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000 Feb 15;85(4):498-502.
117. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Apr;11(4):369-76.
118. Liu CJ, Chen CL, Chang KW, Chu CH, Liu TY. Safrole in betel quid may be a risk factor for hepatocellular carcinoma: case report. *CMAJ*. 2000 Feb 8;162(3):359-60.
119. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993 Jul;18(1):47-53.
120. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 1979 Aug 17;242(7):644-8.
121. Henderson BE, Preston-Martin S, Edmondson HA, Peters RL, Pike MC. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br J Cancer*. 1983 Sep;48(3):437-40.
122. Mant JW, Vessey MP. Trends in mortality from primary liver cancer in England and Wales 1975-92: influence of oral contraceptives. *Br J Cancer*. 1995 Sep;72(3):800-3.
123. Gregoire R, Oberlin. *Manual de Anatomía. Esplacnología. Tórax, abdomen, pelvis. Manual de Anatomía*. 1ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1931. p. 179-94.
124. Lauffer JM, Baer HU, Maurer CA, Stoupis C, Zimmerman A, Buchler MW. Biliary cystadenocarcinoma of the liver: the need for complete resection. *Eur J Cancer*. 1998 Nov;34(12):1845-51.
125. Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol*. 1994 Nov;18(11):1078-91.
126. Shrikhande S, Kleeff J, Adyanthaya K, Zimmermann A, Shrikhande V. Management of hepatobiliary cystadenocarcinoma. *Dig Surg*. 2003;20(1):60-3.

127. Shinagawa T, Tadokoro M, Takagi M, Yasuda R, Adachi Y, Komoriyama H, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver: a case report. *Acta Cytol.* 1996 Mar-Apr;40(2):339-45.
128. Yagi H, Ueda M, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabayashi G, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from non-parasitic cysts after a 15 year follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Oct;16(10):1051-6.
129. Clements D, Newman P, Etherington R, Lawrie BW, Rhodes J. Squamous carcinoma in the liver. *Gut.* 1990 Nov;31(11):1333-4.
130. Pachera S, Nishio H, Takahashi Y, Yokoyama Y, Oda K, Ebata T, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: case report and literature survey. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2008;15(5):536-44.
131. Gutiérrez E, Calderón Elvir C, Ruano Aguilar J, Gutiérrez Ureña J, Duarte Valencia J, Leal y Leal C. Sarcoma embrionario indiferenciado hepático en niños. Presentación de dos casos clínicos. *Clinical and Translational Oncology.* 2002;4(9):501-5.
132. Ross JS, Del Rosario A, Bui HX, Sonbati H, Solis O. Primary hepatic leiomyosarcoma in a child with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* 1992 Jan;23(1):69-72.
133. Brichard B, Smets F, Sokal E, Clapuyt P, Vermynen C, Cornu G, et al. Unusual evolution of an Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma occurring after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001 Oct;5(5):365-9.
134. Liang X, Xiao-Min S, Jiang-Ping X, Jie-Yu Y, Xiao-Jun Z, Zhi-Ren F, et al. Liver transplantation for primary hepatic leiomyosarcoma: a case report and review of the literatures. *Med Oncol.* 2009 Dec 9.
135. Giulianti F, Sarno G, Ardito F, Pierconti F. Primary hepatic leiomyosarcoma in a young man after Hodgkin's disease: diagnostic pitfalls and therapeutic challenge. *Tumori.* 2009 May-Jun;95(3):374-7.
136. Matthaei H, Krieg A, Schmelzle M, Boelke E, Poremba C, Rogiers X, et al. Long-term survival after surgery for primary hepatic sarcoma in adults. *Arch Surg.* 2009 Apr;144(4):339-44; discussion 44.
137. Baron RL et al. Pancreas, gallbladder and biliary tract. *Radiol clin N Am* 2002;40(11):1325-54.
138. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol.* 2000 Jan-Feb;7(1):55-66.
139. Liver Cancer Study Group of Japan. Classification of primary liver cancer. 1st english edition. Kanehara. Tokyo. 1997:6-7. [cited]; Available from.
140. Sano T, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Kondo S, Kanai M, et al. Macroscopic classification and preoperative diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(2):101-7.
141. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Oct;37(10):1205-11.
142. Totkas S, Hohenberger P. Cholangiocellular carcinoma associated with segmental Caroli's disease. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Aug;26(5):520-1.
143. Goldberg MJ. Cholangiocarcinoma. *Dis Mon.* 2004 Oct;50(10):540-4.
144. Reeves ME, DeMatteo RP. Genes and viruses in hepatobiliary neoplasia. *Semin Surg Oncol.* 2000 Sep-Oct;19(2):84-93.
145. Martin R, Jarnagin W. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Current management. *Minerva Chir.* 2003 Aug;58(4):469-78.
146. Zgodzinski W, Espat NJ. Radiofrequency ablation for incidentally identified primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005 Sep 7;11(33):5239-40.
147. Slakey DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. *Am Surg.* 2002 Apr;68(4):395-7.
148. Lee JW, Han JK, Kim TK, Kim YH, Choi BI, Han MC, et al. CT features of intraductal intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Sep;175(3):721-5.

149. Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M, D'Intino PE, Arienti V, Amorati P, et al. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italian patients. Relationship with demographic, environmental, and clinical factors. *Cancer*. 1993 Sep 1;72(5):1557-63.
150. Eggel H. Uber das primare carcinom der leber. *Beitr Pathol Anat*. 1901;30:506-604.
151. Shimada M, Rikimaru T, Hamatsu T, Yamashita Y, Terashi T, Taguchi K, et al. The role of macroscopic classification in nodular-type hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2001 Aug;182(2):177-82.
152. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M, et al. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology*. 1999 Apr;56(3):189-92.
153. Horie Y, Katoh S, Yoshida H, Imaoka T, Suou T, Hirayama C. Pedunculated hepatocellular carcinoma. Report of three cases and review of literature. *Cancer*. 1983 Feb 15;51(4):746-51.
154. Horie Y, Shigoku A, Tanaka H, Tomie Y, Maeda N, Hoshino U, et al. Prognosis for pedunculated hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1999 Jul;57(1):23-8.
155. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):225-37.
156. Nakashima O, Sugihara S, Eguchi A, Taguchi J, Watanabe J, Kojiro M. Pathomorphologic study of pale bodies in hepatocellular carcinoma. *Acta Pathol Jpn*. 1992 Jun;42(6):414-8.
157. Albacete RA, Matthews MJ, Saini N. Portal vein thromboses in malignant hepatoma. *Ann Intern Med*. 1967 Aug;67(2):337-48.
158. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001 Apr 15;91(8):1479-86.
159. Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M, et al. Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):657-60.
160. Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth: a clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer*. 1982 May 15;49(10):2144-7.
161. Tantawi B, Cherqui D, Tran van Nhieu J, Kracht M, Fagniez PL. Surgery for biliary obstruction by tumour thrombus in primary liver cancer. *Br J Surg*. 1996 Nov;83(11):1522-5.
162. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
163. Investigators, (CLIP) Cotlip. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000;31:840-45.
164. Kondo Y. Histologic features of hepatocellular carcinoma and allied disorders. *Pathol Annu*. 1985;20 Pt 2:405-30.
165. Komatsu T, Kondo Y, Yamamoto Y, Isono K. Hepatocellular carcinoma presenting with differentiated, normotrabecular patterns in peripheral or metastatic loci. Analysis of 103 resected cases. *Acta Pathol Jpn*. 1990 Dec;40(12):887-93.
166. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol*. 2002 Jan;26(1):25-34.
167. Orikasa H, Ohyama R, Tsuka N, Eyden BP, Yamazaki K. Lipid-rich clear-cell hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis in a patient with diabetes mellitus. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2001 Jan-Apr;33(1-2):195-200.
168. Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma. *Pathol Int*. 1996 Jul;46(7):503-9.
169. Tanaka M, Nakashima O, Wada Y, Kage M, Kojiro M. Pathomorphological study of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma and hyperplastic nodular lesions in the liver. *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):807-12.
170. Tsujimoto T, Kuriyama S, Yamazaki M, Nakatani Y, Okuda H, Yoshiji H, et al. Augmented hepatocellular carcinoma progression and depressed Kupffer cell activity in rat cirrhotic livers. *Int J Oncol*. 2001 Jan;18(1):41-7.

171. Imai Y, Murakami T, Yoshida S, Nishikawa M, Ohsawa M, Tokunaga K, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):205-12.
172. Ishizaki M, Ashida K, Higashi T, Nakatsukasa H, Kaneyoshi T, Fujiwara K, et al. The formation of capsule and septum in human hepatocellular carcinoma. *Virchows Arch*. 2001 Jun;438(6):574-80.
173. Minervini MI, Demetris AJ, Lee RG, Carr BI, Madariaga J, Nalesnik MA. Utilization of hepatocyte-specific antibody in the immunocytochemical evaluation of liver tumors. *Mod Pathol*. 1997 Jul;10(7):686-92.
174. Wu PC, Fang JW, Lau VK, Lai CL, Lo CK, Lau JY. Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications. *Am J Pathol*. 1996 Oct;149(4):1167-75.
175. Johnson DE, Herndier BG, Medeiros LJ, Warnke RA, Rouse RV. The diagnostic utility of the keratin profiles of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988 Mar;12(3):187-97.
176. Van Eyken P, Sciot R, Brock P, Casteels-Van Daele M, Ramaekers FC, Desmet VJ. Abundant expression of cytokeratin 7 in fibrolamellar carcinoma of the liver. *Histopathology*. 1990 Aug;17(2):101-7.
177. D'Errico A, Baccarini P, Fiorentino M, Ceccarelli C, Bonazzi C, Ponzetto A, et al. Histogenesis of primary liver carcinomas: strengths and weaknesses of cytokeratin profile and albumin mRNA detection. *Hum Pathol*. 1996 Jun;27(6):599-604.
178. Miskad UA, Yano Y, Nakaji M, Kishi S, Itoh H, Kim SR, et al. Histological study of PIVKA-II expression in hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia. *Pathol Int*. 2001 Dec;51(12):916-22.
179. Willuda J, Honegger A, Waibel R, Schubiger PA, Stahel R, Zangemeister-Wittke U, et al. High thermal stability is essential for tumor targeting of antibody fragments: engineering of a humanized anti-epithelial glycoprotein-2 (epithelial cell adhesion molecule) single-chain Fv fragment. *Cancer Res*. 1999 Nov 15;59(22):5758-67.
180. Kirimlioglu H, Dvorchick I, Ruppert K, Finkelstein S, Marsh JW, Iwatsuki S, et al. Hepatocellular carcinomas in native livers from patients treated with orthotopic liver transplantation: biologic and therapeutic implications. *Hepatology*. 2001 Sep;34(3):502-10.
181. Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):235-42.
182. Hui AM, Makuuchi M. Molecular basis of multistep hepatocarcinogenesis: genetic and epigenetic events. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Aug;34(8):737-42.
183. Tannapfel A, Wasner M, Krause K, Geissler F, Katalinic A, Hauss J, et al. Expression of p73 and its relation to histopathology and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jul 7;91(13):1154-8.
184. Tannapfel A, Grund D, Katalinic A, Uhlmann D, Kockerling F, Haugwitz U, et al. Decreased expression of p27 protein is associated with advanced tumor stage in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000 Jul 20;89(4):350-5.
185. Chedid A, Ryan LM, Dayal Y, Wolf BC, Falkson G. Morphology and other prognostic factors of hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 Jun;123(6):524-8.
186. Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980 Sep 15;46(6):1448-55.
187. Hoshino H, Katada N, Nishimura D, Imada J, Morita K, Yoshida N, et al. Case report: fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese woman: a case report and review of Japanese cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Jun;11(6):551-5.
188. Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, Kobashi Y. Fibrolamellar carcinoma of the liver with a mixture of ordinary hepatocellular carcinoma: a case report. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jul;93(7):1144-5.
189. Hemming AW, Langer B, Sheiner P, Greig PD, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 1997 Jul-Aug;1(4):342-6.

190. Zografos GN, Palmer S, Papastratis G, Habib NA. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in puberty. *Eur J Surg Oncol*. 1997 Dec;23(6):570-2.
191. Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, Debuire B, Bismuth H, Reynes M. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. *Histopathology*. 2001 Mar;38(3):225-31.
192. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: clinicopathological aspects. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Oct;12(9-10):S314-8.
193. Omata M, Peters RL, Tatter D. Sclerosing hepatic carcinoma: relationship to hypercalcemia. *Liver*. 1981 Mar;1(1):33-49.
194. Papotti M, Sambataro D, Marchesa P, Negro F. A combined hepatocellular/cholangiocellular carcinoma with sarcomatoid features. *Liver*. 1997 Feb;17(1):47-52.
195. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr*. 1991 Nov;119(5):766-8.
196. Lynch HT, Thorson AG, McComb RD, Franklin BA, Tinley ST, Lynch JF. Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. *Dig Dis Sci*. 2001 Nov;46(11):2325-32.
197. Pollice L, Zito FA, Troia M. Hepatoblastoma: a clinico-pathologic review. *Pathologica*. 1992 Jan-Feb;84(1089):25-32.
198. Tagge EP, Tagge DU, Reyes J, Tzakis A, Iwatsuki S, Starzl TE, et al. Resection, including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. *J Pediatr Surg*. 1992 Mar;27(3):292-6; discussion 7.
199. Haas JE, Muczynski KA, Krailo M, Ablin A, Land V, Vietti TJ, et al. Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer*. 1989 Sep 1;64(5):1082-95.
200. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol*. 1991 Feb;22(2):172-8.
201. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1990 Nov 10;336(8724):1150-3.
202. Murakami T, Baron RL, Peterson MS, Oliver JH, 3rd, Davis PL, Confer SR, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*. 1996 Jul;200(1):69-77.
203. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001 Sep;35(3):421-30.
204. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):273-8.
205. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):132-7.
206. Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrhotic liver. *Semin Liver Dis*. 2001 May;21(2):213-24.
207. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Miwa K, Sugo H, Kawasaki S. Safety of prolonged intermittent pringle maneuver during hepatic resection. *Arch Surg*. 2006 Jul;141(7):649-53; discussion 54.
208. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):563-85.
209. Liau KH, Blumgart LH, DeMatteo RP. Segment-oriented approach to liver resection. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):543-61.
210. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg*. 1999 Mar;229(3):322-30.
211. Kokudo N, Makuuchi M. Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):643-57.
212. Strasberg SM, Linehan D. Radiofrequency ablation of liver tumors. *Curr Probl Surg*. 2003 Aug;40(8):459-98.

213. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer*. 1992 Feb 15;69(4):925-9.
214. Okada S. Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues. *Hepatology*. 1998 Jun;27(6):1743-4.
215. Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. *Clin Cancer Res*. 2005 Jun 1;11(11):3987-4002.
216. Befeler AS. Chemoembolization and bland embolization: a critical appraisal. *Clin Liver Dis*. 2005 May;9(2):287-300, vii.
217. Hakim FT, Flomerfelt FA, Boyiadzis M, Gress RE. Aging, immunity and cancer. *Curr Opin Immunol*. 2004 Apr;16(2):151-6.
218. Wu L, Dakic A. Development of dendritic cell system. *Cell Mol Immunol*. 2004 Apr;1(2):112-8.
219. Osada T, Clay T, Hobeika A, Lysterly HK, Morse MA. NK cell activation by dendritic cell vaccine: a mechanism of action for clinical activity. *Cancer Immunol Immunother*. 2006 Sep;55(9):1122-31.
220. Grolleau A, Sloan A, Mule JJ. Dendritic cell-based vaccines for cancer therapy. *Cancer Treat Res*. 2005;123:181-205.
221. Motola-Kuba D, Zamora-Valdes D, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol*. 2006 Jan-Mar;5(1):16-24.
222. Ladhams A, Schmidt C, Sing G, Butterworth L, Fielding G, Tesar P, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autologous tumor-pulsed dendritic cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Aug;17(8):889-96.
223. Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, Fowler P, Chisari FV. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Med*. 1998 Jul 20;188(2):341-50.
224. Kakumu S, Ito S, Ishikawa T, Mita Y, Tagaya T, Fukuzawa Y, et al. Decreased function of peripheral blood dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma with hepatitis B and C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Apr;15(4):431-6.
225. Iwashita Y, Tahara K, Goto S, Sasaki A, Kai S, Seike M, et al. A phase I study of autologous dendritic cell-based immunotherapy for patients with unresectable primary liver cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2003 Mar;52(3):155-61.
226. Kumagi T, Akbar SM, Horiike N, Kurose K, Hirooka M, Hiraoka A, et al. Administration of dendritic cells in cancer nodules in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2005 Oct;14(4):969-73.
227. Greten TF, Korangy F, Manns MP, Malek NP. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2009 Jan 13;100(1):19-23.
228. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Sep;72(9):3666-70.
229. Lejeune FJ, Lienard D, Matter M, Ruegg C. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immun*. 2006;6:6.
230. Santoro A, Pressiani T, Citterio G, Rossoni G, Donadoni G, Pozzi F, et al. Activity and safety of NGR-hTNF, a selective vascular-targeting agent, in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. Sep 7;103(6):837-44.
231. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
232. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34.
233. Izzo F, Marra P, Beneduce G, Castello G, Vallone P, De Rosa V, et al. Pegylated arginine deiminase treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: results from phase I/II studies. *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1815-22.
234. Yang TS, Lu SN, Chao Y, Sheen IS, Lin CC, Wang TE, et al. A randomised phase II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in Asian advanced hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2010 Sep 28;103(7):954-60.

235. Glazer ES, Piccirillo M, Albino V, Di Giacomo R, Palaia R, Mastro AA, et al. Phase II study of pegylated arginine deiminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* May 1;28(13):2220-6.
236. Delage B, Fennell DA, Nicholson L, McNeish I, Lemoine NR, Crook T, et al. Arginine deprivation and argininosuccinate synthetase expression in the treatment of cancer. *Int J Cancer.* Jun 15;126(12):2762-72.
237. Kim RH, Bold RJ, Kung HJ. ADI, autophagy and apoptosis: metabolic stress as a therapeutic option for prostate cancer. *Autophagy.* 2009 May;5(4):567-8.
238. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantiles. Registro de Tumores del Hígado. Estándares y diccionario de los datos. Sistema de Intercambio de datos del Cáncer de la Comunidad Autónoma de Madrid. Version 5 ed. Madrid: CAM; 2006.
239. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, 23750 (Boletín Oficial del Estado nº 289). (1999).
240. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, 22188 (Boletín Oficial del Estado nº 274). (2002).
241. Fritz AG. International classification of diseases for oncology : ICD-O. 3rd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
242. VF G. The Internacional Cancer Patient Data Exchange System (ICPDES): system manual: a project of the Comite on Internacional Collaborative Activies (CICA) Geneve: Internacional Union Against Cancer; 1982 Contract No.: Document Number].
243. Curado MP ON, Ries LAG, Sripilung H, Young J, et al. . Internacional rules for multiple primary cancers. International Classification Diseases - Oncology. 3th ed. Lyon: IARC.WHO.ENCR.; 2004.
244. Romero Marrero C, Ortiz AP, Perez CM, Perez J, Torres EA. Survival of hepatocellular carcinoma in Puerto Rico. *P R Health Sci J.* 2009 Jun;28(2):105-13.
245. Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda: National Cancer Institute; 2008 [updated 2008 November; cited 2009 june 27]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
246. Romera Garrido P. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
247. Domínguez Gordillo A. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Odontología. Universidad Complutense; 2006.
248. Espinosa Urbina J. Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en niños en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.
249. Cabrera Cabrera J. Epidemiología del cáncer de vejiga en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.
250. García Macarrón J. Epidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
251. García Rosado M. Epidemiología del cáncer de mama en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
252. López Figueras A. Epidemiología del cáncer de ovario en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.

253. Rodríguez Arrevola N. El linfoma no Hodgkiniano en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
254. SPSS. Statistical Package for the Social Sciences. 15.0.1.S. pn 32307034 sn 9900944 ed. Chicago: SPSS, Inc.; 2006.
255. Matthews D, Farewel V. Estadística Médica. 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1990.
256. Kaplan E, Meier, P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc. 1958(53):457-81.
257. Mahesh KB, Machin D, Generic RT. Comparison of survival curves in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York 1995 .2008. :pág . 65-96. .
258. Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication,. 1992. 2008. .
259. Lee E. Identification of prognostic factors related to survival time. Statistical methods for survival data analysis. New York: Wiley Interscience publication, 1992. 2008. :243-80. Ref Type: Generic.
260. Mahesh KB, Machin D. Selecting Variables within a Cox Model in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York p. 143-59. 2008. Ref Type: Generic
261. Westreich D, Cole SR, Tien PC, Chmiel JS, Kingsley L, Funk MJ, et al. Time scale and adjusted survival curves for marginal structural cox models. Am J Epidemiol. Mar 15;171(6):691-700.
262. Kleinbaum D, Kupper, LL., Muller, K., Nizam, A. Dummy variables in regression, in "Applied regression analysis and other multivariable methods". Third ed. Pacific Grove. CA: Brooks/Cole Publishing Co.; 1998.
263. Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. Am J Epidemiol. 1987 Feb;125(2):319-23.
264. Hosmer D, Lemeshow S. Model-Building Strategies and methods for logistic regresión. In Applied logistic regresión John Wiley & Sons New Cork.:2.000. pág 84-91. 2008.
265. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol. 2007 Oct;36(5):1048-59.
266. Blane D, Netuveli G, Stone J. The development of life course epidemiology. Rev Epidemiol Sante Publique. 2007 Feb;55(1):31-8.
267. Sepulveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Improvement of child survival in Mexico: the diagonal approach. Lancet. 2006 Dec 2;368(9551):2017-27.
268. Chapman JA, Lickley HL, Trudeau ME, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, et al. Ascertaining prognosis for breast cancer in node-negative patients with innovative survival analysis. Breast J. 2006 Jan-Feb;12(1):37-47.
269. DOMINGUEZ ROJAS V, CALLE M, ORTEGA P, ASTASIO P, VALERO J, DEL REY CALERO J. Adjusting risk factors in spontaneous abortion by multiple logistic regresion. Eur J Epidemiol. 1991;7:171-4.
270. Dominguez-Rojas V, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E, Garcia-Nunez JA, Bascones-Martinez A. Analysis of several risks factors involved in dental caries through multiple logistic regression. Int Dent J. 1993 Apr;43(2):149-56.
271. Rey Calero J. Modelos epidemiológicos. Regresión logística. En Método Epidemiológico y Salud de la Comunidad. Mc Graw-Hill. 1989:191-204.
272. Dominguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? Eur J Epidemiol. 1994 Dec;10(6):665-8.
273. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. Logistic regression analysis: applications to ophthalmic research. Am J Ophthalmol. 2009 May;147(5):766-7.
274. Hosmer D, Lemeshow S. The multiple logistic regression model. In: Applied logistic regression. John Wiley & Sons New York. 1989:25-37.
275. DM Parkin SWJF, L Teppo y DB Thomas (eds.), . Cancer Incidence In Five Continents. Vol. VIII

- Lyon: IARC, Scientific Publications; 2002 [updated 2002; cited]; N° 155.: [Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
276. Peng BG, Liang LJ, He Q, Kuang M, Lia JM, Lu MD, et al. Tumor vaccine against recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb 7;11(5):700-4.
 277. Angeles Angeles A, Jimenez Lopez MA. [Hepatocellular carcinoma]. *Rev Invest Clin*. 1990 Jul;42 Suppl:81-6.
 278. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):519-24.
 279. Vergara M, Gil M, Dalmau B, Ribot R, Navarro C, Martin A, et al. [Natural history of hepatocellular carcinoma in a cohort of patients from a county hospital]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Nov;100(11):682-7.
 280. Rodriguez-Vidigal FF, Baz MJ, Romero J, del Puerto M. [Epidemiology of hepatocellular carcinoma in a rural area. Role of hepatotropic viruses on survival]. *An Med Interna*. 2005 Apr;22(4):162-6.
 281. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Aug;12(8):941-8.
 282. Gao JD, Shao YF, Xu Y, Ming LH, Wu ZY, Liu GT, et al. Tight association of hepatocellular carcinoma with HBV infection in North China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005 Feb;4(1):46-9.
 283. Farinati F, Sergio A, Giacomini A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegna L, et al. Is female sex a significant favorable prognostic factor in hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;21(10):1212-8.
 284. Yuen M-F. Hepatocellular carcinoma in the asia pacific region *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(3):346-53.
 285. Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, et al. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2008;43(7):550-7.
 286. Li G, Li J, Zhang Y. [Results of hepatic resection for 600 cases with primary liver cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1995 Mar;17(2):125-8.
 287. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76.
 288. London WT, McGlynn Katherine A. Liver Cancer. In: Schottenfeld D, editor. *Cancer epidemiology and prevention* Oxford and University Press. 3rd ed; 2006. p. 763-85.
 289. Key Charles LWMA. Cancer of liver and biliary tract. SEER Survival Monograph. In: Freedman LS EB, Ries LAG, Young JL (eds). editor. Bethesda, MD.: NIH Pub. No. 06-5873; 2007. p. 49-58.
 290. Isaacs H, Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg*. 2007 Nov;42(11):1797-803.
 291. Chuang SC, Vecchia CL, Boffetta P. Liver cancer: Descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett*. 2008 Dec 15.
 292. Petry W, Heintges T, Hensel F, Erhardt A, Wenning M, Niederau C, et al. [Hepatocellular carcinoma in Germany. Epidemiology, etiology, clinical aspects and prognosis in 100 consecutive patients of a university clinic]. *Z Gastroenterol*. 1997 Dec;35(12):1059-67.
 293. Hwang JP, Hassan MM. Survival and hepatitis status among Asian Americans with hepatocellular carcinoma treated without liver transplantation. *BMC Cancer*. 2009;9:46.
 294. Huo TI, Huang YH, Chiang JH, Wu JC, Lee PC, Chi CW, et al. Survival impact of delayed treatment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy: is there a lead-time bias? *Scand J Gastroenterol*. 2007 Apr;42(4):485-92.
 295. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Scholmerich J, Schlitt HJ, Stieltzing O, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med*. 3(2):169-79.
 296. Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y, Koizumi Y, Doi K, Yamamoto Y, et al. Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single

- hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepatogastroenterology*. 2008 Nov-Dec;55(88):2171-4.
297. Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio M, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):192-8.
 298. Fernandez-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Castelbon-Fernandez FJ, Llenas-Garcia J, Caurcel-Diaz L, Colina-Ruizdelgado F. Multiple primary malignancies in Spanish patients with hepatocellular carcinoma: analysis of a hospital-based tumor registry. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;24(8):1424-30.
 299. Wong LL, Lurie F, Takanishi DM, Jr. Other primary neoplasms in patients with hepatocellular cancer: prognostic implications? *Hawaii Med J*. 2007 Aug;66(8):204, 6-8.
 300. Onitsuka A, Hirose H, Ozeki Y, Hino A, Senga S, Iida T. Clinical study on hepatocellular carcinoma with extrahepatic malignancies. *Int Surg*. 1995 Apr-Jun;80(2):128-30.
 301. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Association of hepatocellular carcinoma in North American patients with extrahepatic primary malignancies. *Cancer*. 1994 Nov 15;74(10):2765-71.
 302. De Pangher Manzini V, Calucci F, Terpin MM, Loru F, Brollo A, Ramani L, et al. Multiple primary malignant tumors in patients with hepatocellular carcinoma. A review of 29 patients. *Tumori*. 1996 May-Jun;82(3):245-8.
 303. Riesz T, Jako JM, Juhasz J. Secondary malignant tumors accompanied by primary hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)*. 1979 Oct;26(5):364-7.
 304. Amal Samy I. Cancer Incidence in Four Member Countries (Cyprus, Egypt, Israel, and Jordan) of the Middle East Cancer Consortium (MECC) Compared with US SEER. National Cancer Institute. In: Freedman LS EB, Ries LAG, Young JL (eds). editor. Bethesda, MD.: NIH Pub. No. 06-5873; 2006. p. 51-60.
 305. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett*. 2009 Dec 1;286(1):9-14.
 306. Chang PE, Ong WC, Lui HF, Tan CK. Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome. *J Gastroenterol*. 2008;43(11):881-8.
 307. Koide N, Hanazaki K, Fujimori Y, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, et al. Synchronous gastric cancer associated with hepatocellular carcinoma: a study of 10 patients. *Hepatogastroenterology*. 1999 Sep-Oct;46(29):3008-14.
 308. Takayasu K, Kasugai H, Ikeya S, Muramatsu Y, Moriyama N, Makuuchi M, et al. A clinical and radiologic study of primary liver cancer associated with extrahepatic primary cancer. *Cancer*. 1992 Jan 1;69(1):45-51.
 309. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program. [cited]; Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats>.
 310. Lin CC, Liang HP, Lee HS, Huang GT, Yang PM, Ho MC, et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;24(5):815-20.
 311. Bustios Sanchez C, Diaz Ferrer J, Roman Vargas R, Davalos Moscol M, Zumaeta Villena E. [Clinical - Epidemiological characteristics of the Hepatocellular Carcinoma and treatment in the department of digestive system diseases of the National Hospital "Eduardo Rebagliatti Martins" (HNERM) - ESSALUD]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009 Jan-Mar;29(1):17-23.
 312. Ziparo V, Balducci G, Lucandri G, Mercantini P, Di Giacomo G, Fernandes E. Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Nov;28(7):723-8.
 313. Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, Takada A, Fukushima N, Sumie S, et al. Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: results of specialized department of liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Nov-Dec;40(10):942-8.
 314. Wei T, Yang TQ, Luo YG, Dong CQ. [Treatment and outcome of 14 children with hepatoblastoma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009 Jun;11(6):456-9.
 315. Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Karoui M. [Laparoscopic hepatectomy]. *Bull Acad Natl Med*. 2007 Nov;191(8):1661-81; discussion 81-2.

316. Huang YH, Wu JC, Chen SC, Chen CH, Chiang JH, Huo TI, et al. Survival benefit of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 1;23(1):129-35.
317. Ramacciato G, Mercantini P, Corigliano N, Cautero N, Masetti M, Di Benedetto F, et al. Hepatic resections for hepatocellular carcinoma (HCC): short and long-term results on 106 cirrhotic patients. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003 Dec;22(4 Suppl):233-41.
318. Berber E, Siperstein AE. Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 521 cases. *Surg Endosc.* 2007 Apr;21(4):613-8.
319. Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S39-45.
320. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg.* 1999 Sep;134(9):984-92.
321. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg.* 1999 Jun;229(6):790-9; discussion 9-800.
322. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jan-Feb;49(43):41-6.
323. Valean S, Armean P, Resteman S, Nagy G, Muresan A, Mircea PA. Cancer mortality in Romania, 1955-2004. Digestive sites: esophagus, stomach, colon and rectum, pancreas, liver, gallbladder and biliary tree. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008 Mar;17(1):9-14.
324. Cokkinides V BP, Siegel R, Ward EM, Thun MJ. GA: American Cancer Society, 2007. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. Atlanta; 2008.
325. Canadian Cancer Statistics 2008. Toronto. Canada: Canadian Cancer Society / National Cancer Institute of Canada; 2008.
326. Kosola S, Lauronen J, Sairanen H, Heikinheimo M, Jalanko H, Pakarinen M. High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant.* Aug;14(5):646-50.
327. Wang YH, Liu JF, Li F, Li A, Liu Q, Liu DB, et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for unresectable primary liver cancer. *Chin Med J (Engl).* 2009 Apr 20;122(8):889-94.
328. Kanematsu M, Imaeda T, Yamawaki Y, Hirose Y, Inoue A, Goto H, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic primary neoplasms. *Gastrointest Radiol.* 1992 Winter;17(1):53-7.
329. Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, Gion T, Shirabe K, Nishizaki T, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma associated with extrahepatic primary malignancies in southern Japan. *Am J Gastroenterol.* 1996 Apr;91(4):754-8.
330. Coleman Mp GG, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Store H, Allemani, C CL, Berrino F and the EUROCARE working group. . EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology.* 2003;14(5):128-49.
331. American Cancer Society. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. Atlanta; 2007.
332. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Atlanta; 2009.
333. Canadian Cancer Statistics 2009. Toronto. Canada: Canadian Cancer Society / National Cancer Institute of Canada; 2009. p. 49.
334. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology.* 2001 Jan;33(1):62-5.
335. Cance WG, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: improved survival of surgically resected patients, 1985-1996. *Cancer.* 2000 Feb 15;88(4):912-20.
336. Wong RJ, Corley DA. Survival differences by race/ethnicity and treatment for localized hepatocellular carcinoma within the United States. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):2031-9.
337. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol.* 1993 Jul-Aug;9(4):298-304.

338. Liu JH, Chen PW, Asch SM, Busuttil RW, Ko CY. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3):298-303.
339. Farinati F, Sergio A, Baldan A, Giacomini A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, et al. Early and very early hepatocellular carcinoma: when and how much do staging and choice of treatment really matter? A multi-center study. *BMC Cancer*. 2009;9:33.
340. Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P, Mendes N, Silva S, Fatela N, et al. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2006 Aug;26(6):680-7.
341. Pascual S, Zapater P, Such J, Garcia-Herola A, Sempere L, Irurzun J, et al. Comparison of staging systems to predict survival in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2006 Aug;26(6):673-9.
342. Nguyen VT, Amin J, Law MG, Dore GJ. Predictors and survival in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in New South Wales, Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):436-42.
343. Huang YH, Chen CH, Chang TT, Chen SC, Chiang JH, Lee HS, et al. The role of transcatheter arterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a nationwide, multicentre study evaluated by cancer stage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 15;21(6):687-94.
344. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, Aronson D, Brugieres L, Brock P, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer*. 2004 Feb;40(3):411-21.
345. Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Mireaux C, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3819-28.
346. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling GJ, Plaschkes J, Perilongo G, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1245-52.
347. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, Yano M, Ida K, Horie H, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int*. Oct 5.